

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AEROBİK EGZERSİZİN KARACİĞER FGF-21 VE PGC-1 α
EKSPRESYONU YOLUYLA FRUKTOZA BAĞLI METABOLİK
SENDROM BİLEŞENLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BELKIS NARLI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. CANAN YILMAZ**

**ANKARA
EYLÜL 2020**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AEROBİK EGZERSİZİN KARACİĞER FGF-21 VE PGC-1 α
EKSPRESYONU YOLUYLA FRUKTOZA BAĞLI METABOLİK
SENDROM BİLEŞENLERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BELKIS NARLI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. CANAN YILMAZ**

**ANKARA
EYLÜL 2020**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince anlayış, hoşgörü, tecrübe, zaman ve bilgisini benden bir an olsun bile esirgemeyen, tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini, destek ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlığım boyunca maddi, manevi desteğini, sabrını, samimiyetini ve güleryüzünü her zaman hissettiğim tez danışmanım kıymetli hocam Doç. Dr. Canan YILMAZ' a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nelihan Bukan başta olmak üzere; öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU, Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR, Dr. Şehri ELBEG ve diğer öğretim üyelerimiz, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım ve Merkez Biyokimya laboratuvarı teknisyen ve personeline,

Tezimin oluşturulmasında destek ve yardımlarıyla yanımda olan Prof. Dr. Nurten TÜRKÖZKAN'a, tezimin oluşturulması ve deneysel süreçlerdeki destekleri için Dr. Fatmanur ER, Prof. Dr. Erdal ZORBA, Prof. Dr. Mehmet GÜNAY ile Prof. Dr. Mitat KOZ'a,

Tezimin her aşamasında destekleriyle yanımda olan arkadaşım, kardeşim doktora öğrencisi Kardelen KOCAMAN KALKAN'a, moleküler çalışmalar konusunda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sefa ÇELİK ve Öğr. Gör. Serkan ŞEN'e

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen fedakâr anneme, babama ve kardeşlerime, hayat arkadaşım, en iyi dostum, bana her zaman destek olan sevgili eşim Yaşar NARLI'ya sonsuz hoşgörüsü ve desteği için, hayatımın anlamı olan biricik yavrularım Sena, Rana ve Yusuf'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2020

Dr. Belkıs NARLI

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMP	: Adenozin monofosfat
AMPK	: AMP ile aktifleştirilmiş protein kinaz
ATP III	: Adult Treatment Panel III
ApN	: Adiponektin
ATP	: Adenozin trifosfat
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
BYD	: Beyaz yağ doku
cDNA	: Komplementar deoksiribonükleik asit
CRP	: C-Reaktif protein
ChREBP	: Karbohidrat Response Binding Protein
CREB	: cAMP Response Binding Protein
DNL	: De novo lipogenez
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ER	: Endoplazmik retikulum
FGF-21	: Fibroblast Growth Faktör-21
FOXO1	: Forkhead Box sınıfı O1
GLUT 1	: Glukoz taşıyıcısı 1
GLUT 4	: Glukoz taşıyıcısı 4
G-6-Pase	: Glukoz-6 fosfataz
HDL-K	: High-Density Lipoprotein Cholesterol
HFSC	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin-6
IL-15	: İnterlökin-15
İGT	: İmpaired glucose tolerance

KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KYD	: Kahverengi yağ doku
LDL-K	: Low-Density Lipoprotein Cholesterol
LPL	: Lipoprotein lipaz
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MetS	: Metabolik sendrom
NAFLD	: Non-alkolik fatty liver disease
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEPCK	: Fosfoenolpiruvat karboksikinaz
PFK	: Fosfofruktokinaz
PGC-1α	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma koaktivatör-1alfa
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
RAS	: Renin anjiotensin aldosteron
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SREBP-1c	: Sterol reseptör elemanlarını bağlayıcı protein-1c
SYA	: Serbest yağ asidi
TG	: Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TZD	: Tiazolidindion
UPR	: Unfolded Protein Response
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	: Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol
WHO	: Dünya sağlık örgütü

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Metabolik Sendrom Nedir?.....	5
2.1.1 Tarihsel Süreçte Metabolik Sendrom Tanımlaması	5
2.1.2. Dünyada ve Ülkemizde Metaboli Sendrom Prevelansı.....	6
2.1.3. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri	11
2.1.4 Metabolik Sendromun Etiyopatogenezi	16
2.1.5 Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci	16
2.2. Fruktoz ve Metabolik Sendrom.....	17
2.2.1. Fruktoz Metabolizması.....	19
2.2.2. Fruktaza Bağlı De Novo Lipogenez ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	23
2.2.3. Fruktozun Ürik Asit Metabolizmasına Etkileri	25
2.2.4. Fruktozun Hipertansiyon Üzerine Etkisi	26
2.2.5. Fruktoz, insülin direnci ve glukoz homeostazının bozulması	27
2.2.6. Fruktozun Dislipidemi ve Obezite Üzerine Etkisi	29
2.3. Sedanter Yaşam ve Metabolik Sendrom	31
2.4 Egzersiz	31
2.5. Egzersiz ve Myokinler	34
2.6. Egzersiz ve Metabolik Sendrom	36
2.6.2. Egzersiz İnsülin Direnci ve Tip 2 DM	40
2.6.3. Egzersiz ve Lipit Metabolizması.....	42

2.6.4. Egzersiz ve Hipertansiyon	44
2.7. Fibroblast Büyüme Faktörleri	46
2.7.1. FGF Süper familyası	46
2.7.2. FGF-21	47
2.7.3. FGF-21'in Etkileri	50
2.7.4. FGF-21 ve İnsandaki Etkileri	55
2.8. Metabolik Sendrom ve FGF-21	59
2.9. Fruktöz ve FGF 21	60
2.10. Egzersiz ve FGF-21	61
2.11. Peroksizom Proliferatör Aktive Receptör Gamma Koaktivatör-1 alfa (PGC1-α).....	64
2.11.1. PGC-1 Gen İfadesi Düzenlenmesi	66
2.11.2. PGC-1 α ve Glukoz Metabolizması	67
2.11.3. PGC-1 α ve Hepatik Glukoneogenez	68
2.11.4. PGC-1 α ve Tip 2 DM	70
2.11.5. PGC-1 α ve Metabolik Sendrom	72
2.11.6. PGC-1 α ve Egzersiz	74
3. GEREÇ VE YÖNTEM	77
3.1. Hayvanlar ve Diyet	77
3.2. Kimyasallar	77
3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	77
3.4. Yöntemler	78
3.4.1. Koşu Egzersizi.....	78
3.4.2. Vücut Ağırlığının ve Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi	80
3.4.3. Obezite Belirlenmesi İçin Lee İndeksi	81
3.4.4. Rat Serum ve Karaciğer Doku Örneklerinin Alınması	82
3.4.5. Karaciğer Örneklerinin Homojenizasyonu.....	82
3.4.6. Karaciğer Doku Homojenatlarında Protein Tayini	83

3.4.7. Serum Glukoz ve Lipit Düzeylerinin Ölçülmesi.....	85
3.4.8. Serum İnsulin ve HOMA-IR Düzeylerinin Ölçülmesi.....	85
3.4.9. Karaciğer Doku FGF-21 Düzeyleri Ölçümü.....	87
3.4.10. Karaciğer Doku PGC-1 α Düzeyleri Ölçümü.....	88
3.4.11. RNA İzolasyonu ve Real Time RT-QPCR ile mRNA Ekspresyon Analizleri	89
3.4.12. İstatistiksel Analiz	97
4. BULGULAR	99
4.1. Vücut Ağırlıkları ve Sistolik Kan Basıncı Bulguları	99
4.2. Obesite İndeksi Bulguları.....	102
4.3. Serum Lipit Profili Bulguları.....	103
4.4. Serum Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR İndeksi Bulguları	108
4.5. Karaciğer Dokusu FGF-21 ve PGC-1 α Düzeyleri	111
4.6. Real Time QRT-PCR mRNA Ekspresyon Düzeyleri	114
5. TARTIŞMA	117
6. SONUÇLAR.....	149
7. REFERANSLAR.....	153
8. ÖZET	172
9. ABSTRACT	173
10. ÖZGEÇMİŞ	174

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ülkeler arasındaki MetS prevelansları	8
Şekil 2. Türkiye’deki cinsiyete göre MetS prevelansı (METSAR)	9
Şekil 3. Türkiye’deki yerleşim yerine göre MetS sıklığı (METSAR)	9
Şekil 4. Türkiye’de yaş gruplarına göre MetS sıklığı (METSAR)	10
Şekil 5. Yaş gruplarına göre ülkemizde abdominal obezite* prevelansı (METSAR).....	11
Şekil 6. Fruktoz taşıyıcıları ve metabolizması	20
Şekil 7. Fruktoliz ve Glukoliz	21
Şekil 8. Karaciğerde fruktozun metabolizması	22
Şekil 9. Karaciğerde De novo lipogenez	24
Şekil 10. FGF-21’in transkripsiyonel olarak düzenlenmesi	49
Şekil 11. Farelerde ve insanlarda FGF-21 fizyolojisi	51
Şekil 12. Açlıkta FGF21’in adipoz doku, karaciğer ve pankreastaki metabolik etkileri	52
Şekil 13. FGF-21’ in plörotropik metabolik etkileri.	54
Şekil 14. Egzersizin metabolizma üzerine etkileri	63
Şekil 15. PGC1- α transkripsiyonunun regülasyonu	67
Şekil 16. Transkripsiyon faktörlerinin metabolik sendroma katılımı	73
Şekil 17. Karaciğer protein standart grafisi.....	84
Şekil 18. İnsülin standart eğrisi	86
Şekil 19. Doku FGF-21 standart grafisi	88
Şekil 20. Doku PGC-1 α standart grafisi.....	89
Şekil 21. Total RNA izolasyonu metodu.....	91
Şekil 22. cDNA sentez şeması	93
Şekil 23. RT- PCR oluşum şeması	94
Şekil 24. Grupların başlangıç ve son ağırlıkları.....	101
Şekil 25. Grupların başlangıç ve son sistolik kan basınçları.....	101
Şekil 26. Grupların Lee indeksi	103
Şekil 27. Grupların Trigliserit Düzeyleri	104

Şekil 28. Grupların LDL Kolesterol düzeyleri.....	105
Şekil 29. Grupların HDL Kolesterol düzeyleri	105
Şekil 30. Grupların VLDL Kolesterol Düzeyleri	106
Şekil 31. Grupların Total Kolesterol düzeyleri	107
Şekil 32. Serum glukoz değerleri	108
Şekil 33. Serum insülin düzeyleri	109
Şekil 34. Serum HOMA-IR düzeyleri.....	110
Şekil 35. Karaciğer FGF-21 düzeyleri	111
Şekil 36. Karaciğer FGF-21 düzeyleri	113
Şekil 37. FGF-21 mRNA ekspresyon düzeyleri	115
Şekil 38. PGC-1 α mRNA ekspresyon düzeyleri	115

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. MetS tanısı için WHO kriterleri	12
Tablo 2. MetS tanısı için EGIR kriterleri	13
Tablo 3. MetS tanısı için NCEP-ATP III kriterleri.....	14
Tablo 4. MetS tanısı için AACE kriterleri.....	14
Tablo 5. MetS tanısı için IDF kriterleri	15
Tablo 6. Fiziksel egzersiz, kalori kısıtlaması, egzersiz + diyet tedavisinin kardiyovasküler ve metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi	32
Tablo 7. FGF21'in çeşitli hastalıklardaki düzeyi	57
Tablo 8. İnsanlarda FGF21'in düzenlenmesi ..	57
Tablo 9. Haftalık koşu egzersiz programı.....	79
Tablo 10. Amplifikasyon işlemleri	95
Tablo 11. Grupların vücut ağırlıkları ve Sistolik kan basınçları	99
Tablo 12. Grupların Lee indeksi.....	102
Tablo 13. Grupların serum lipit düzeyleri	103
Tablo 14. Serum Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri	108
Tablo 15. Karaciğer dokusu FGF-21 düzeyleri	111
Tablo 16. Karaciğer dokusu PGC-1 α Düzeyleri.....	112
Tablo 17. FGF-21 ve PGC-1 α mRNA misli değişimi	114

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Koşu egzersiz programının uygulanışı	80
Resim 2. Sistolik kan basıncının ölçülmesi	81
Resim 3. Ratların burun-anüs mesafesi ölçümü	82



1.GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS), insulin direnci ve hiperinsülinemi, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon ve obezite ile karakterize sistemik, kronik bozuklukların eşlik ettiği kompleks bir hastalıktır. Genel olarak endüstrileşme, zenginleşme ve moderniteye bağlı aşırı beslenme ve sedanter yaşam hastalığı olarak kabul edilmektedir. MetS'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmediği gibi DM ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk faktörü oluşturmaktadır. Dünyada ve ülkemizde erişkinlerin yaklaşık üçte birinde bulunması, yaşla birlikte artması, mortalite ve morbidite artışına neden olması MetS'yi giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmiştir.

Son yıllarda gıda endüstrisi ve diyet, hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sedanter yaşam tarzı ile birlikte büyük ölçüde değişmiştir. Hazır gıdaların, rafine karbohidratların tüketimiyle birlikte artan hareketsizlik MetS, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve tip 2 DM'nin çarpıcı şekilde artışlarına neden olmuştur (1, 2).

Karbohidratların en tatlısı olan fruktoz tüketimi son 40 yılda önemli ölçüde artmıştır. Fruktoz günümüzde ticari olarak meşrubat, meyve suyu ve fırınlanmış ürünlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca son zamanlarda endüstride mısır şurubu şeklinde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Bu ürünler, özellikle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde modern diyetin büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Araştırmalar sağlıksız yaşam tarzının merkezi bir bileşeni olarak aşırı fruktoz alımının MetS ve NAFLD gibi birden fazla KVH risk faktörü üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir (3). Yüksek fruktoz verilen bir dizi hayvan modelinde glukoz intoleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi gözlemlendiği, trigliserit sentezi ve lipogenezin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (4). İnsan çalışmalarında ise, plazma lipid düzeylerini artırdığı ve karaciğerde insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (5). Bu etkileri sebebiyle, yüksek fruktoz içeren diyetler, deney hayvanlarında MetS'de

gözlenen değişiklikleri indüklemek, bunların oluşum mekanizmasını ve tedavi yöntemlerini araştırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.

Modern çağda teknolojik gelişmelerin getirdiği şehirleşme ve sanayileşme oranındaki hızlı artışla birlikte, toplumların yaşam tarzları değişmiş insanlar her geçen gün daha az hareket eder duruma gelmiştir. Sedanter (hareketsiz) yaşam tarzı hem bireysel hem de toplumsal olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bir dizi kronik hastalığa neden olduğu bilinmesine rağmen, sedanter yaşam tarzları pek çok ülkede giderek yaygınlaşmaktadır. Sedanter yaşam ve beraberinde yüksek kalorili, rafine gıdalarla beslenme, MetS'nin seyrini alevlendirmektedir. Literatürde sedanter yaşamının özellikle oturmanın mortalite, KVH, tip 2 DM, MetS risk faktörleri ve obezite ile anlamlı yüksek ilişkisini ifade eden yayınlar vardır (6).

Düzenli fiziksel aktivite veya egzersiz kardiyovasküler, metabolik hastalıklar ve bilişsel bozukluklar gibi kronik hastalıkları önleyebilir. Birçok çalışma egzersizin kardiyometabolik hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere mortalite nedenlerini önlemedeki yararlarını göstermiştir. Uygun bir beslenme ve egzersiz programıyla sağlanan kilo kaybı, MetS'de gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Egzersiz programıyla enerji tüketimi artırılarak insülin direnci azaltılır, böylece hem kardiyovasküler olay riski hem de MetS gelişimi önlenir (7, 8).

Elde edilen bulgular, egzersize bağlı miyokinlerin metabolik bazı yolları uyararak, glukoz alımını ve yağ oksidasyonunu artırarak, iskelet kası rejenerasyonunu düzenleyerek faydalı etkiler sağladığını göstermiştir (9). Son yıllarda miyokinler, metabolik hastalıklarda önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Egzersizden kaynaklanan miyokinler, antioksidan kapasiteyi artırabilir, anti-enflamatuar etkileri indükleyebilir. Egzersize yanıtta oluşan önemli bir miyokin Fibroblast büyüme faktörü 21 (fibroblast growth factor, FGF-21) 'dir (10, 11). Glukoz homeostazı ve lipid metabolizması üzerinde çok sayıda

olumlu etkisi ile hücrel enerji metabolizmasında rolü olan, önemli bir metabolik düzenleyicidir (10). FGF-21'in dokuların glukoz kullanımını, insülin duyarlılığını, HDL kolesterolü ve lipolizi artırması, trigliserit, LDL kolesterol ve vücut ağırlığını azaltması, diyabet, obezite ve MetS etkilerini tersine çevirmesi bu alanda çalışma yapan bilim insanlarında heyecan uyandırmıştır. Ayrıca FGF-21'in, farmakolojik bir ajan olarak veya transgenik olarak organizmada üretilip metabolizmaya etkisi yoğun araştırmaların odağı olmuştur.

Egzersize yanıt olarak üretilen bir diğer molekül Peroksizom Proliferatör aktive reseptör gamma koaktivatör-1alfa (PGC-1 α) hücrel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi rol oynar. PGC-1 α termogenez, mitokondrial biyogenez, glukoz ve yağ asidi metabolizması gibi adaptif biyolojik cevabın oluşmasında rol oynayan peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)'lerin transkripsiyonel koaktivatörüdür. MetS'de yağ dokusunda meydana gelen değişiklikler, bir dizi transkripsiyon faktörünü aktive edebilen veya baskılayabilen PPAR'ların salgılanmasına neden olmaktadır. PPAR'lar endojen veya sentetik ligandları ile aktive olunca, PGC-1 α ile koaktif olarak ara metabolizmaya dahil olan birçok geni kontrol ederler. Dolayısıyla bu transkripsiyon faktörleri ve koaktivatörleri MetS ve kardiyovasküler komplikasyonlarını tedavi etmek için iyi hedefler.

İskelet kasları, insülin etkisi ve glukoz metabolizması için ana dokulardan biridir. Bu dokuda glukoz kullanımının bozulması, düşük kas oksidatif kapasitesi ile oksidatif metabolizmayı bozar ve MetS riskini artırır. Oksidatif kapasiteyi artıran egzersizin metabolik faydaları oldukça fazladır. PGC1- α kaslarda egzersizle indüklenmekte, kaslara glukoz girişini sağlayarak, egzersizin en iyi bilinen etkileri olan mitokondriyal biyogenezi ve oksidatif kapasiteyi artırarak MetS gelişimini engellemektedir (12, 13). Ayrıca geniş bir inflamatuvar yanıtı baskılayarak egzersizin faydalı etkilerine aracılık etmektedir.

MetS, gelişen dünyada prevalansı giderek artan bir kardiyometabolik bozukluk olarak son dönemlerde en çok çalışılan konuların başında gelmekte; hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisine yönelik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Literatürde egzersize bağlı sentezi indüklenen FGF-21 ve PGC-1 α 'nın MetS ile ilişkisini gösteren yayınlar azdır. Glukoz, lipit metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde çok sayıda olumlu FGF-21 ve PGC-1 α etkisi bildirildiğinden, MetS, tip 2 DM ve KVH patofizyolojisini etkileyen bir biyobelirteç olabilirler.

Bu bağlamda çalışmamızın birinci kısmında MetS modelinde fruktoza bağlı metabolik değişiklikler; vücut ağırlığı, sistolik kan basıncı, serum glukoz, insülin, HOMO-IR ve lipit parameterleri üzerinden değerlendirilmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler ve metabolik fonksiyonlar üzerinde pek çok olumlu etkisi saptanmış olan egzersizin incelediğimiz parametreler üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın ikinci kısmında ise MetS bileşenleri ile pozitif korelasyonu olan FGF-21 ve PGC-1 α 'nın MetS için potansiyel bir belirteç olacağı düşünülerek, FGF-21 ve PGC-1 α mRNA ve protein ifadelerinin varlığı ve egzersizin bu ifadeler üzerinde oluşturacağı değişiklikler incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom Nedir?

İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan MetS, beş ana anormallik ile karakterize çok yönlü bir sendromdur. Sendromun bileşenleri başlıca obezite, hipertansiyon (HT), insülin direnci, glukoz intoleransı (bozulmuş glukoz toleransı (İGT, impaired glucose tolerance) veya insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus) ve dislipidemi (hipertrigliseridemi ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol))’dir.

Özellikle KVVH’ların ve tip 2 DM sıklığının artması ile önem kazanan MetS, son yıllarda NAFLD, polikistik over sendromu, safra taşları, astım, uyku bozukluğu ve bazı kanser formları ile ilişkilendirilmektedir (14).

MetS’nin önlenmesi, kardiyovasküler komplikasyonlar, normal hastalara göre 5-10 yıl içinde 2 kat artığından önemlidir. Bir kişide MetS’ye ait birden fazla bileşen olduğunda kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölüm oranı artar. Ek olarak, MetS’li hastalarda diyabet riski normal insanlara göre 5 kat daha çok artmıştır (15).

2.1.1 Tarihsel Süreçte Metabolik Sendrom Tanımlaması

MetS fenotipi ilk defa 1923’te İsveçli hekim Eskil Kylin tarafından bazı bireylerde hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi kümelenmesinin fark edilmesiyle tarif edilmiştir (16).

1940’larda Vague, abdominal obezite ve yağ dağılımının diyabet ve diğer bozukluklarla ilişkisini tanımlamıştır. Bunu takiben 1965’te Avogaro ve Crepaldi hipertansiyon, hiperglisemi ve obeziteyi kapsayan bir sendromdan bahsetmişlerdir. 1970’li yılların sonunda obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitusun sıklıkla bir arada bulunması nedeniyle bir grup Alman

araştırmacı tarafından ilk kez MetS terimi kullanılmıştır. 1988’de Reaven kardiyometabolik risk faktörlerinin insülin direnci ile olan birlikteliğinin önemini vurgulamış ve ilk defa “sendrom X” terimini kullanmıştır. İlerleyen süreçte abdominal obezitenin sendromun anahtar komponentlerinden biri olduğu kabul edilmiş ve sendrom; insülin direnci sendromu, ölümcül dördlü, insülin direnci dislipidemi sendromu, metabolik kardiyovasküler sendrom, Reaven sendromu, aterotrombojenik sendrom ve kardiyometabolik sendrom gibi isimlerle anılmıştır. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü sendrom için tek tip bir isimlendirmenin daha uygun olacağını vurgulamış ve bu risk faktörleri kümelenmesinin “metabolik sendrom” olarak isimlendirilmesini önermiştir (17).

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların esas bileşenlerini ise abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi oluşturmaktadır.

MetS ile ilişkili klinik durumlar arasında NAFLD, polikistik over sendromu, uyku apne sendromu, kolelitiazis, gastroözefajial reflü, depresyon ve astım sayılmaktadır. Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, transaminaz yüksekliği, hiperürisemi, mikroalbuminüri gibi klasik bulguların yanında C-Reaktif protein (CRP) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 yüksekliği de MetS ‘de görülebilmektedir (18).

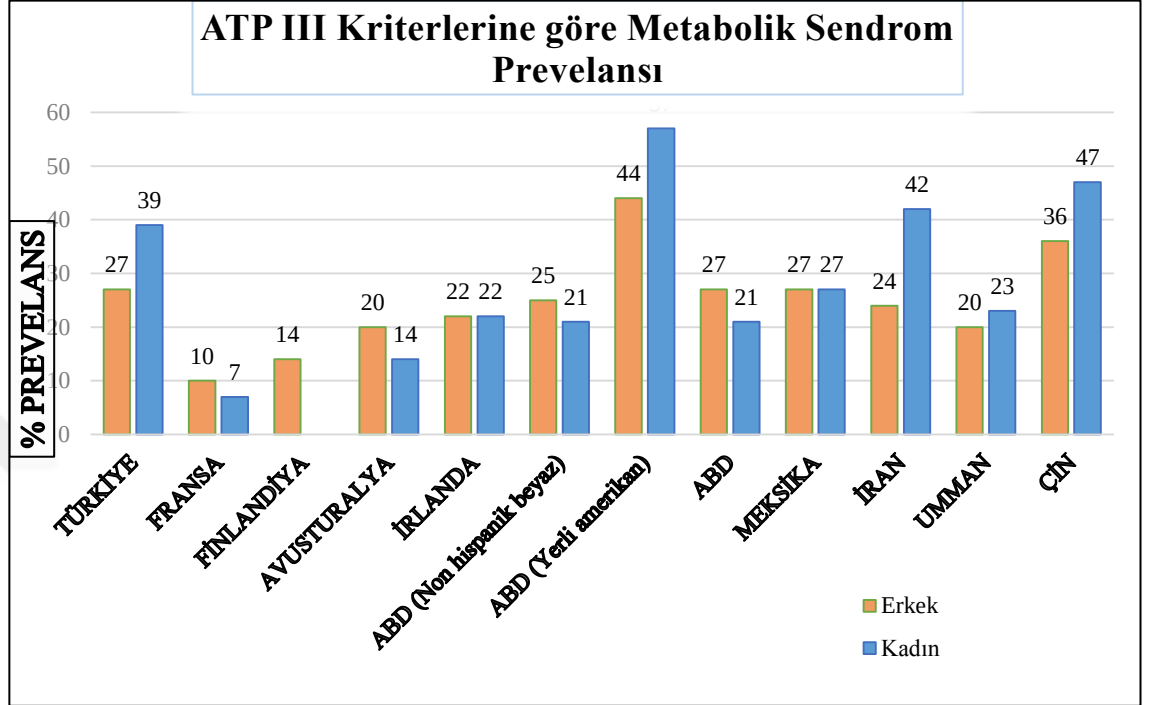
2.1.2. Dünyada ve Ülkemizde Metaboli Sendrom Prevelansı

MetS konusunda literatürde çok sayıda araştırma ve çalışma vardır. Sendroma olan ilgi her geçen gün daha fazla artmaktadır. Bu ilgi artışının iki önemli nedeni vardır. Birincisi, MetS’nin KVVH gelişme riskini iki kat, (19) diyabet gelişme riskini ise yaklaşık beş kat (20) arttırması ve dolayısıyla bizlere KVVH ve tip 2 DM gelişme riski yüksek olan kişileri saptama imkanı sağlamasıdır. İkincisi, sendromun artık epidemik değil pandemik denilebilecek kadar dünyadaki çok sayıda bölgeyi etkilemesidir.

MetS ile ilgili dünyada birçok prevelans çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen farklı prevalans değerleri çalışma gruplarının yaşına, karakteristik özelliklerine, coğrafi bölgeye ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişmektedir. Prevalans değerlerindeki bunca varyasyona rağmen çalışmalardan çıkan benzer tek sonuç MetS prevalansının yaşla birlikte artmasıdır. Çocukluk çağlarında görülebilmekle birlikte, prevalans orta yaşlarda en hızlı artışını yapmakta ve yaşlı nüfusta en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Yaşla birlikte artan MetS prevelansını yaşla birlikte artan kan basıncı ve glukoz değerleri ile açıklamak mümkündür. Çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda MetS'li olgulardaki artış ile obezite epidemisi arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır. Obezitenin yaygın olduğu ülkelerin başında gelen Amerika Birleşik Devletleri'nde bu ilişki daha belirgindir. Gelecekte obezite prevelansının daha da artacağını varsayarsak, MetS prevelansının da artacağını söylemek doğru olacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde MetS prevelansı %27 bulunmuş, prevelansın kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (21). Ülkemizde, METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması-2004) çalışmasının sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı %35 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kadınlarda MetS sıklığı erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır (Kadınlarda % 41,1 ve erkeklerde % 28,8) (22).

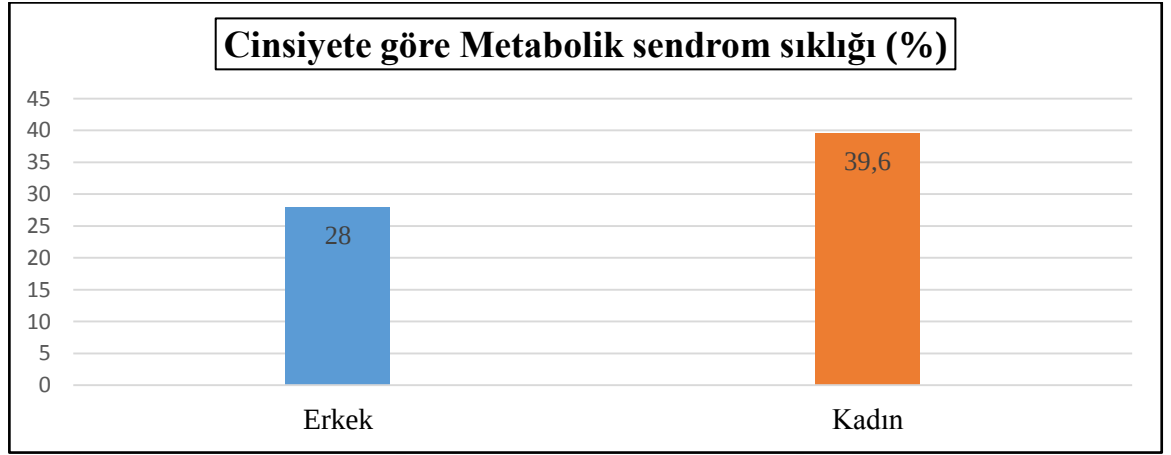
Çeşitli ülkelerdeki MetS prevalansları şekil 1’de gösterilmiştir.



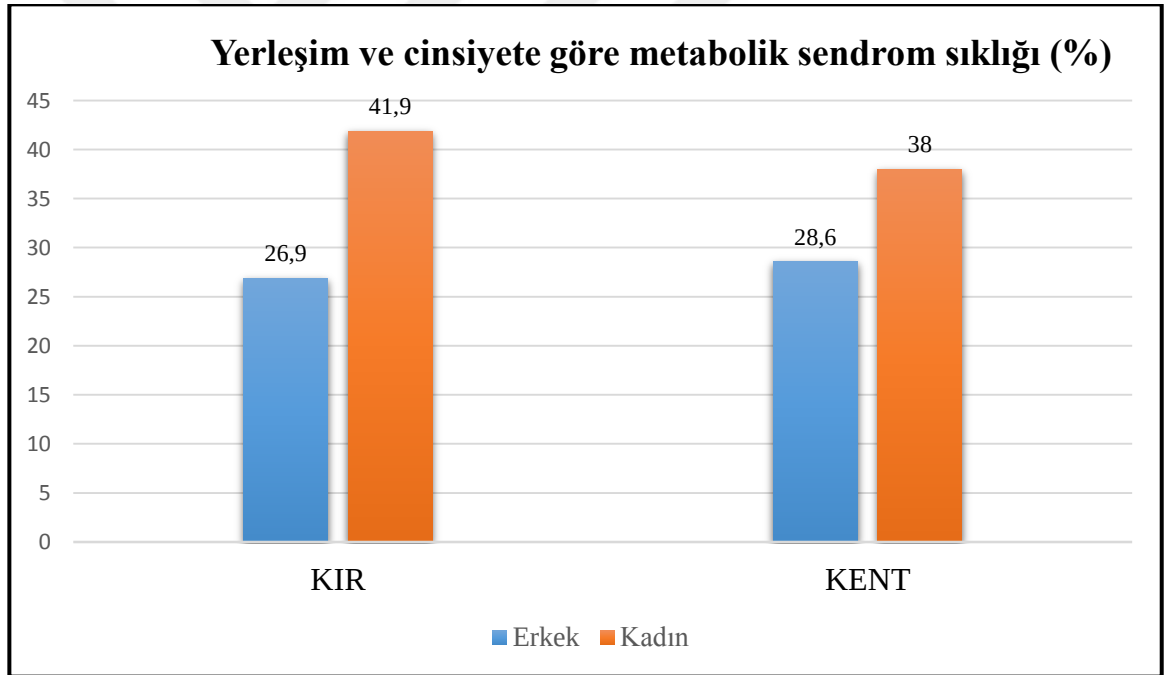
Şekil 1. Ülkeler arasındaki MetS prevalansları (23)

Türkiye’de yapılan çalışmalarda MetS’nin ülkemiz için ciddi bir tehdit oluşturduğu gösterilmiştir. TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre, 3687 kişilik bir kohortta 2012 verilerine göre totalde %49,9, erkekte %45, kadında %54,5 MetS saptanmıştır (24).

METSAR’ın NCEP kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde MetS sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır (25). Kırsal ve kentsel bölgelerde MetS sıklığında fark görülmemiş ve sendromun yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (Şekil 2,3).

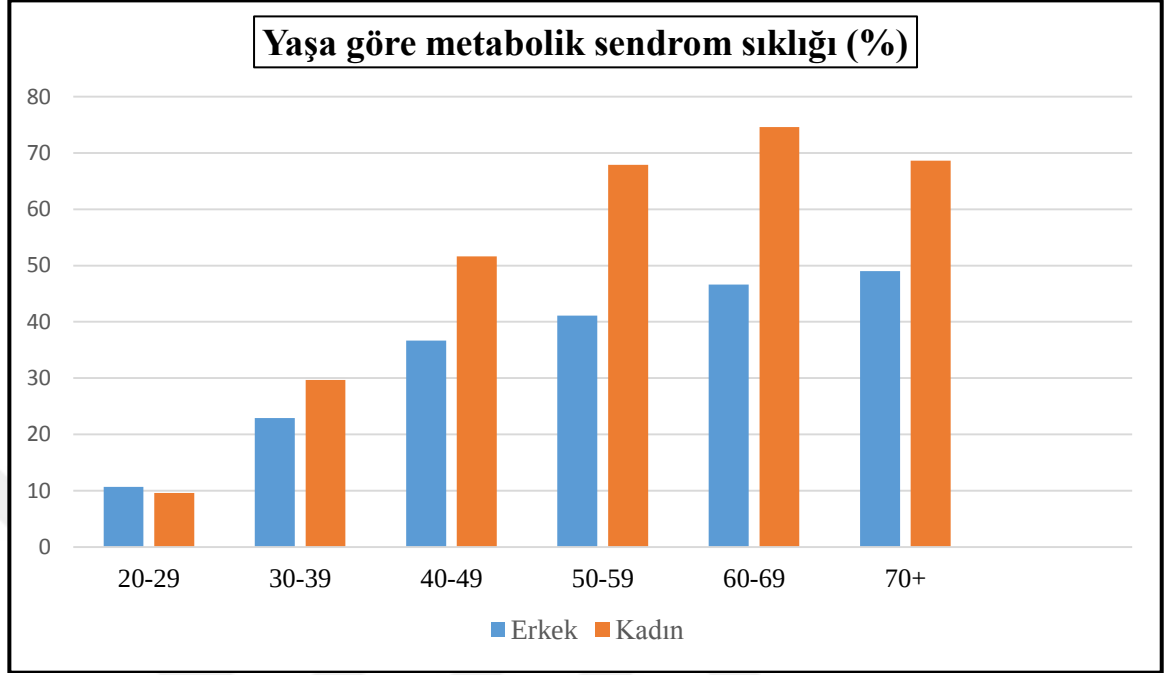


Şekil 2. Türkiye’deki cinsiyete göre MetS prevalansı (METSAR) (25).



Şekil 3. Türkiye’deki yerleşim yerine göre MetS sıklığı (METSAR) (25).

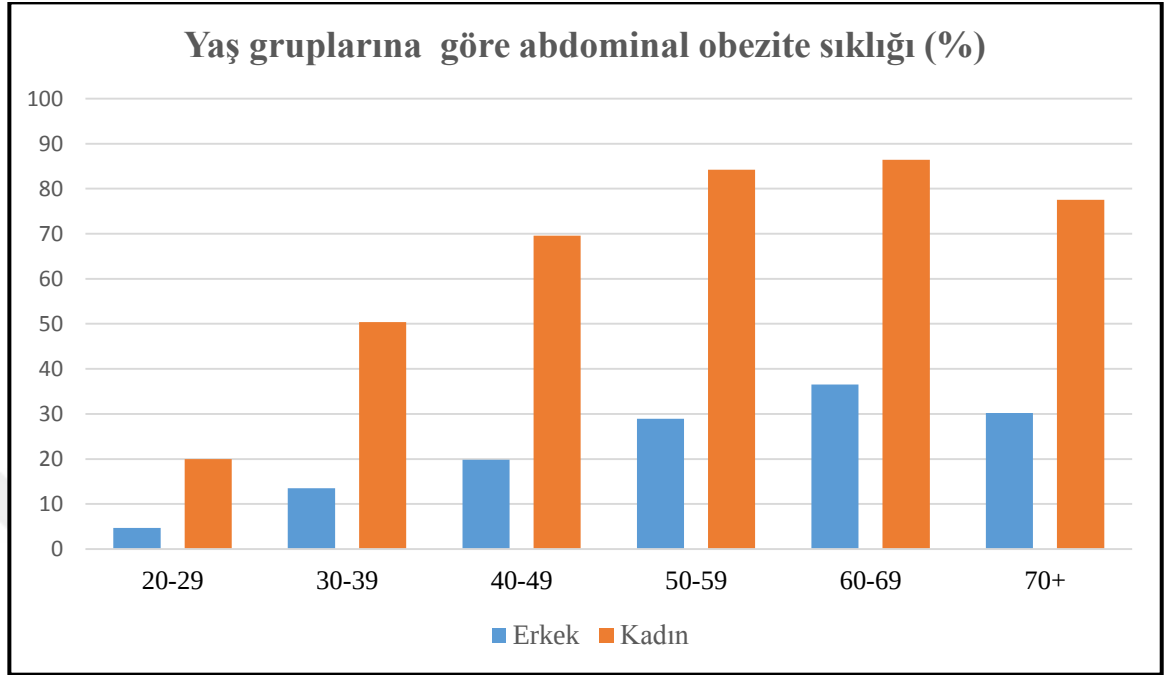
METSAR’a göre erkeklerde 20–29 yaş arasında prevalans %10,7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49’a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20–29 yaş arasında prevalans %9,6 iken, 60–69 yaşlarında %74,6 gibi daha yüksek oranlara ulaşmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. Türkiye’de yaş gruplarına göre MetS sıklığı (METSAR) (25).

Ülkemizdeki yüksek MetS prevalansı, dünyadaki diğer örneklerine benzer şekilde, obezite (abdominal obezite) epidemisiyle paralel seyretmektedir. Özellikle kadınlardaki MetS prevalansının çok yüksek değerlere ulaşmasında abdominal obezitenin rolü büyüktür.

Türkiye örnekleminde genel abdominal obezite prevalansı %36,2 ve erkeklerde %17,2 iken, kadınlarda prevalans %54,8’dir. Abdominal obezite de tıpkı MetS gibi yaşla ile birlikte artmakta ve hemen her yaş grubunda kadınlarda erkeklerden yüksek çıkmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Yaş gruplarına göre ülkemizde abdominal obezite* prevalansı (METSAR).

*Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm

2.1.3. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri

MetS'nin farklı organizasyonlara ait farklı tanımlama kriterleri vardır. Bunların en bilinenleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGİR, European Group For Study of Insulin Resistance), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, Amerikan Association of Clinical Endocrinologists) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılan tanımlamalardır.

Temelinde insülin direncinin olduğu sendromun tanısı için henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. İdeal bir MetS tanımlaması KVH ve Tip 2 DM gelişimi için risk oluşturan, genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan kriterleri taşıyan

bireyleri yeterince tanımlamalıdır. Ayrıca hem günlük pratikte hem de klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda eşdeğer yeterlilik ve işlevsellikte kullanılabilirdir (26).

MetS'nin önemli bir morbidite sebebi olması ve prevalansının gittikçe artması nedeniyle 1988 yılında WHO, MetS tanımlaması için ilk öneriyi sunmuştur. WHO'nun tanımlaması insülin direnci üzerine kurulmuş olup obezite, dislipidemi, hipertansiyonun yanı sıra mikroalbuminüri düzeyleri de kriterler arasında yer almıştır. Tanı, insülin direncine ek iki risk faktörü mevcutsa konulabilmektedir. İnsülin direncinin kanıtları olarak bozulmuş glukoz toleransı (IGT, impaired glucose tolerance), bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose), tip 2 diyabet yada hiperinsülinemik/öglisemik koşullarda bozulmuş glukoz kullanımı kabul edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. MetS tanısı için WHO kriterleri

Asağıdakilerden en az biri:

- Tip 2 DM
- IFG
- IGT
- İnsülin duyarlılığının azalması

Asağıdakilerden en az ikisi:

- HT (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG > 150 mg/dl veya HDL-K erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Santral obezite (Vücut Kitle indeksi (VKİ) > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte $> 0,90$ kadında $> 0,85$)
- Mikroalbuminüri (idrar albümin atılımı > 20 µg/dk veya albümin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

IFG: Açlık kan şekeri değerinin 110-126 mg/dL olması; IGT: 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan şekeri değerinin 140-200 mg/dL arasında olması.

1999 yılında EGIR sendromun tanımlamasında “insülin direnci sendromu” terimini kullanmış ve diyabetik hastaları tanımlamanın dışında bırakmıştır. İnsülin

direncinin gösterilmesi bu tanımlamada da zorunlu kılınmıştır. WHO kriterlerinden farklı olarak obezite için bel çevresi ölçümünü kullanmıştır. Yüksek insülin düzeyi ile birlikte 2 risk faktörünün eşlik etmesi (abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek TG, düşük HDL-K ve yüksek açlık glukozu) istenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. MetS tanısı için EGIR kriterleri

Hiperinsülinemi (açlıkta non-diyabetiklerden %25 fazla)

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının pozitifliği:

- Açlık plazma glukozu >110 mg/dL
- Kan basıncı >140/90 mmHg
- TG >200 mg/dL
- HDL-K <50 mg/dL
- Bel çevresi erkekte >94 cm, kadında >80 cm

WHO ve EGIR tanı kriterlerinin toplum taramaları için pratik olmamaları nedeni ile 2001 yılında NCEP-ATP III, MetS'nin tanımlanması için alternatif tanı kriterleri sunmuştur. Böylece aterosklerotik hastalıklar için daha yüksek, uzun vadede risk taşıyan ve riskin azaltılması için yaşam tarzı değişiklikleri yapılması gereken kişilerin ayırt edilmesi sağlanmıştır. NCEP-ATP III kriterlerine göre insülin direncinin gösterilmesi şart değildir. İnsülin direncinin doğrudan ölçümü zahmetlidir ve iyi standardize edilememiştir. Tanı için risk faktörlerinden birini zorunlu kılmayıp, bunun yerine risk faktörlerinden en az üçünün gerekliliğini savunmuştur. Bunlar abdominal obezite, TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, HT ve yükselmiş açlık kan glukozudur (Tablo 3).

Tablo 3. MetS tanısı için NCEP-ATP III kriterleri

Asağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: erkekte >102 cm, kadında > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL-K (Erkekte <40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Hiperglisemi (Açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dl)

2003 yılında AACE’de metabolik risk faktörlerinin sebebi olarak insülin direncini merkez alan, farklı risk faktörlerinden oluşan yeni bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamada MetS tanısı için gerekli olan kriterlerin sayısı belirtilmemiş, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu major risk faktörleri olarak kabul edilmiş, diyabet hastaları tanımlamanın dışında bırakılmıştır. Diğer risk faktörleri yüksek TG düzeyi, azalmış HDL-K düzeyi, obezite ve yüksek kan basıncı olarak alınmıştır.

Bunların dışında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon veya soy geçmişinde diyabet öyküsü, polikistik over sendromu, sedanter yaşam tarzı, ileri yaş ve diyabet veya KVH için yüksek riskli etnik kökene sahip olmak ek risk faktörleri olarak alınmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. MetS tanısı için AACE kriterleri

- IFG veya IGT
- Obezite: VKİ ≥ 25 kg/m²
- TG ≥ 150 mg/dL
- HDL-K: Erkek <40 mg/dL, kadın <50 mg/dL
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- **Diğer risk faktörleri :**
 - Ailede diyabet, HT, KVH öyküsü
 - Polikistik over sendromu,
 - Sedanter hayat tarzı, ileri yaş
 - DM veya KVH için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak.

2005 yılında IDF, NCEP-ATP III kriterlerini yeniden değerlendirmiş ve tanımlamalarda değişiklikler önermiştir. Abdominal obezitenin insülin direnciyle kuvvetli korele olduğu vurgulanmış ve abdominal obezite tanı için zorunlu kılınmıştır. Ancak abdominal obezite ile diğer MetS risk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğu vurgulanarak bel çevresi için her milletin kendi ortalama değerlerini baz alması gerektiği ileri sürülmüştür. Açlık glukoz sınırı değiştirilerek ≥ 100 mg/dL olması önerilmiş ve diyabet kriterler arasına alınmıştır. Abdominal obeziteye ek olarak NCEP-ATP III kriterlerinden ikisinin eşlik etmesi tanı için öngörülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. MetS tanısı için IDF kriterleri

Abdominal obezite <u>Abdominal obeziteye ek aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı</u> • TG düzeyi >150 mg/dL yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi kullanıyor olmak • HDL-K düzeyleri: Erkek <40 mg/dL, kadın <50 mg/dL yada bu lipid anormalliği için spesifik tedavi kullanıyor olmak • Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg yada antihipertansif ilaç kullanıyor olmak • Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL yada daha önce tanı konulmuş diyabeti olmak
--

Organizasyonların farklı tanımlama kriterlerine rağmen amaç, KVH gelişme riski yüksek olan kişilerin belirlenmesi, bazı risk faktörleri bulunan kişilerde olabilecek diğer risk faktörlerinin araştırılması ve erken dönemde gerekli önlemlerin alınarak primer korumanın sağlanmasıdır.

Tüm tanımlamalar arasında NCEP-ATP III kriterlerinin MetS tanımlamasında daha faydalı olduğuna inanılmaktadır. ATP III kriterleri klinik pratikte sık ve kolay değerlendirilebilen tanı kriterlerine dayanmakta ve birçok epidemiyolojik çalışmalarda gösterildiği üzere hem KVH hem de Tip 2 DM'yi yeterince predikte edebilmektedir.

MetS araştırmalarında ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar bulunmadığından ATP III kriterleri MetS tanısı için geçerliliğini korumaktadır.

2.1.4 Metabolik Sendromun Etiyopatogenezi

MetS'un tüm bileşenlerinin etiyopatogeneziini açıklayabilecek tek bir genetik, enfeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. MetS insülin direnci ile başlayan multifaktryal bir hastalıktır. Genetik predispozisyonu olan bireylerde sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenmenin sonucunda gelişmektedir. MetS'nin gelişiminde en fazla suçlanan faktörler, insülin direnci ve obezitedir (27). Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnütrisyonun insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.1.5 Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

MetS'nin temelinde, dokuların insüline cevabında bir bozukluk olduğu, insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinden hiperinsülinemiye neden olacak düzeyde yüksek miktarda insülin salgıladığı ortaya konulmuştur. İnsülin direnci; karaciğer, adipoz doku ve iskelet kasında hiperinsülinemiye, hiperglisemiye ve hipertrigliseridemiye yol açan yetersiz insülin etkisi olarak tanımlanmaktadır. Bu anormalliklerin tümü MetS ve Tip 2 DM' nin ortak özellikleridir.

İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara girişini sağlayarak glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını gerçekleştirir. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç gelişmektedir. Karaciğerde insülin direnci, lipogeneze, protein sentezinde, çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (VLDL-K) retilmesinde ve glikojen sentezinde artışa neden

olmaktadır (28). Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile olan glukoz girişi azalmaktadır. Yağ dokusunda insülin direnci, adipositlerde artan TG hidrolizinin sonucu olarak plazma serbest yağ asitlerinin (SYA) artışına yol açmaktadır. SYA, karaciğerde TG birikimine neden olur. SYA' nın hem kas dokusunda glukoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glukoz çıkışını artırmak yönünde insülin karşıtı etkileri olduğu bilinmektedir.

Oluşan insülin direncini karşılayacak ve normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat artış meydana gelir.

İnsülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. İnsülin duyarlılığını ölçmek için insülin duyarlılık indeksleri, insülin-glukoz-C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, hiperinsulinemik öglisemik klemp testi, insülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model (HOMA-IR) gibi çeşitli teknikler önerilmiş ve kullanılmıştır. Bunlar arasında altın standart insülinin intravenoz olarak sabit bir hızda verildiği ve kan glukozunun sık aralıklarla ölçüldüğü öglisemik klemp tekniğidir. Ancak bu yöntem de invaziv olup deneyimli kişilerin varlığını gerektirdiğinden pratikte kullanımı oldukça zordur. Bu nedenlerden dolayı hesaplanması kolay olan ve taramalarda sıklıkla kullanılabilen HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance, HOMA-İR) formülü geliştirilmiştir (29).

2.2. Fruktoz ve Metabolik Sendrom

Fruktoz, meyveler, sebzeler ve balda bulunan bir monosakkarittir. Lezzeti iyileştirmesi bakımından, işlenmiş yiyecek ve içeceklere tatlandırıcı olarak eklenmektedir. Yaygın tatlandırıcılar sükroz (%50 glukoz ve %50 fruktoz içerir) ve yüksek fruktozlu mısır şurubudur (HFSC) (%55'e kadar fruktoz %45 glukoz ve %3 glukoz polimeri içerir) (30).

Gıda sektöründe, son yıllarda kullanımı en fazla artan gıda katkısı HFSC'dir. Buna bağlı olarak mısır nişastası (sükroz) tüketimi dramatik olarak düşmüş ve basit bir yer değiştirme yaşanmıştır. Gıda üreticileri mısırdan elde edilen fruktoz şurubunu genel olarak ucuz olması, uzun raf ömrü ve pek çok ürün ile kolayca karışabilmesinden dolayı tercih eder. Ayrıca fruktozun bu denli yağınlaşmasının başka nedenleri de vardır. Fruktoz sükrozdan daha tatlı ve güçlü bir tatlandırıcıdır. Tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler doyma hissini geciktirmekte, gıdaların daha çok tüketilmesine neden olmaktadır.

HFSC, neredeyse tüm meşrubatlarda, reçellerde, çikolata, kek, hamur işleri, tatlılar ve işlenmiş birçok gıdada en yaygın kullanılan gıda bileşenlerinden biridir. Yüksek fruktoz diyeti ve HFSC' nin yaygın ticari kullanımının dünya çapında MetS prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (3).

Modern hayatın getirdiği diyet değişikliklerinin ana bileşeni sadece ekstra kalori karşısında fiziksel aktivite eksikliği değil, özellikle şekerle tatlandırılmış içeceklerde (sugar sweetened beverages) (SSB) ilave şeker artışlarıdır. Batı diyetlerindeki toplam günlük enerji alımının yaklaşık % 15-17'sini SSB oluşturur. Bu nedenle, eklenen şeker önerilen % 5-10 sınırını aşmaktadır. (WHO 'nun 2018 ilkeleri) (31).

Fruktoz, glukoz ile aynı moleküler formüle sahip basit bir şeker olmasına karşın, oldukça lipojeniktir, MetS ve bununla ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren pek çok klinik ve deneysel çalışma mevcuttur. Yüksek fruktoz tüketimi ile MetS modeli oluşturulabilmektedir. Bu model, farelerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsulinemi ve insulin direncini oluşturmaktadır (32). Endotel disfonksiyonun insulin direncinde önemli faktör olduğu bilinmektedir. Endotelde vazodilatasyonu sağlayan, asetilkolin etkisi ile salgılanan nitrik oksit (NO) artışıdır. Bu durum ürik asit tarafından bloke edilmektedir. Ürik asitle oluşturulan endotel disfonksiyonunda NO üretiminin azalması, fruktoz ile beslenmiş ratlarda insulin direnci gelişimine yol

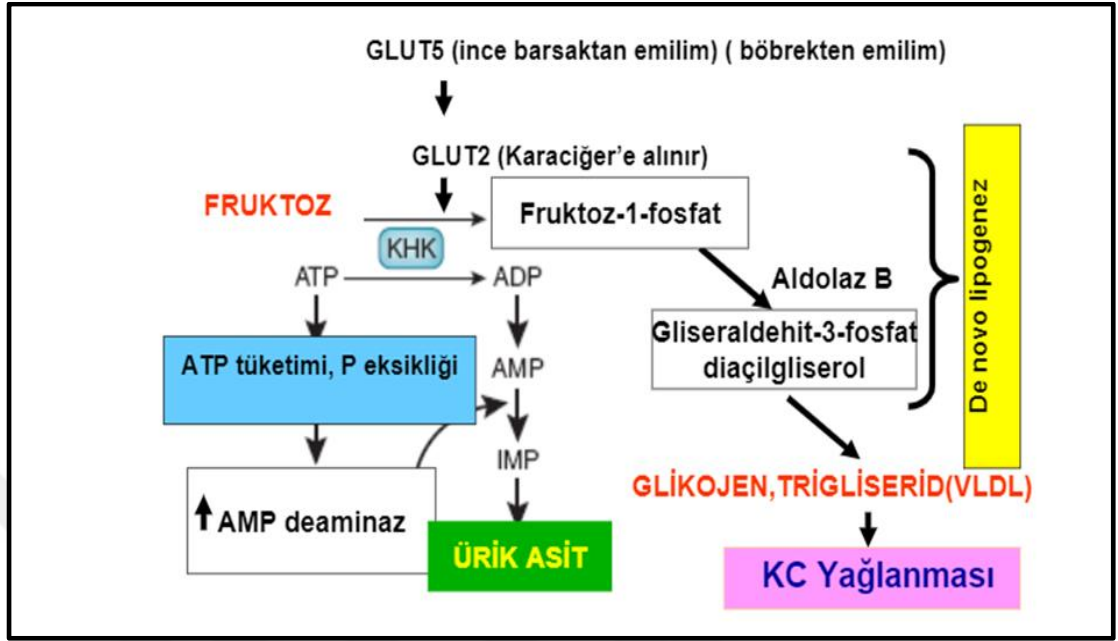
açabilmektedir (33). Nakagawa ve ark. (33) ürik asit konsantrasyonları düşürüldüğünde, fruktozun indüklediği MetS parametrelerinden hipertansiyon, hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve hipertrigliserideminin ortadan kalktığını göstermişlerdir. İnsan çalışmalarında ise, plazma lipit düzeyini artırdığı ve karaciğerde insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (5).

Literatürde aşırı fruktoz tüketiminin MetS'un kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde zararlı etkileri olduğuna dair önemli ve tutarlı başka verilerde mevcuttur (34, 35). Fruktozun MetS'de, özellikle karaciğerde aşırı ektopik yağ birikimi ile ilişkili lipojenik bir bileşik olmasının yanında, yüksek fruktoz tüketiminin olumsuz akut etkileri daha fazla enerji alınmasına neden olarak, uzun dönemde yağ dokusunun artmasına ve bireylerde insülin direnci gelişimine neden olmaktadır (36).

Sonuç olarak, aşırı şeker tüketimi, özellikle dünya genelinde çocuklarda ve genç yaştaki popülasyonda önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu tehdit WHO'nun şeker tüketiminin sınırlandırılması çağrısını başlatmıştır (31).

2.2.1. Fruktoz Metabolizması

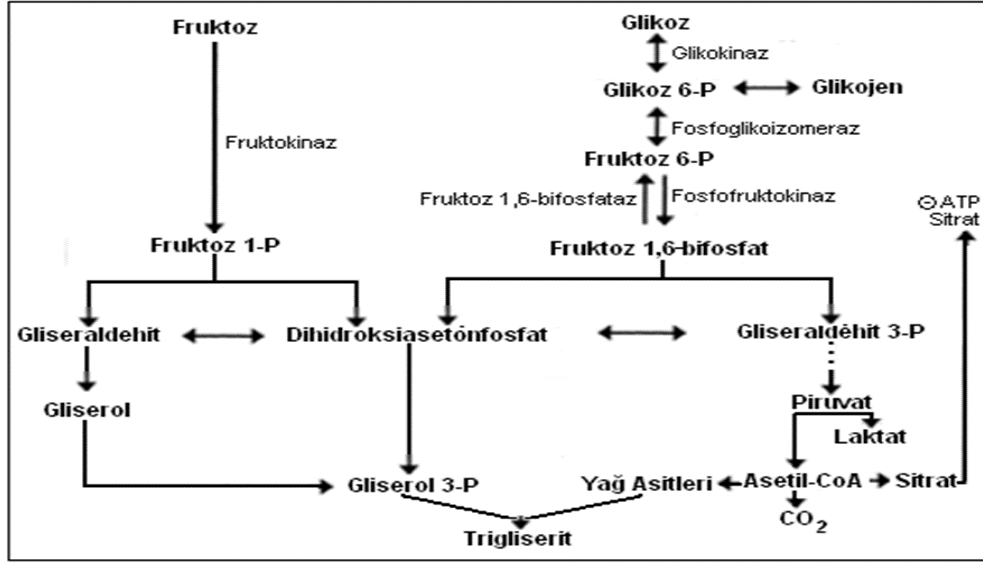
Fruktoz emilimine, ince bağırsakta enterositlerin apikal yüzünde eksprese edilen bir fruktoz taşıyıcısı olan glukoz taşıyıcı-5 (GLUT-5) aracılık eder. Enterositlerden portal vene fruktoz geçişine GLUT-2 aracılık eder (Şekil 6).



Şekil 6. Fruktoz taşıyıcıları ve metabolizması

Fruktoz metabolizmasındaki bu ilk adımlar, insülinin merkezi bir rol oynadığı karaciğerde sıkı bir şekilde düzenlenmiş glukoz alımı ve glikolizin aksine, regüle edilmemiş ve hormonal kontrol altında değildir. Glukozdan farklı olarak, fruktoz, hepatik metabolizması ve fruktoz taşıyıcı GLUT-5' in pankreatik beta hücrelerinde düşük ekspresyon seviyesi nedeniyle insülin sekresyonunu uyarmaz.

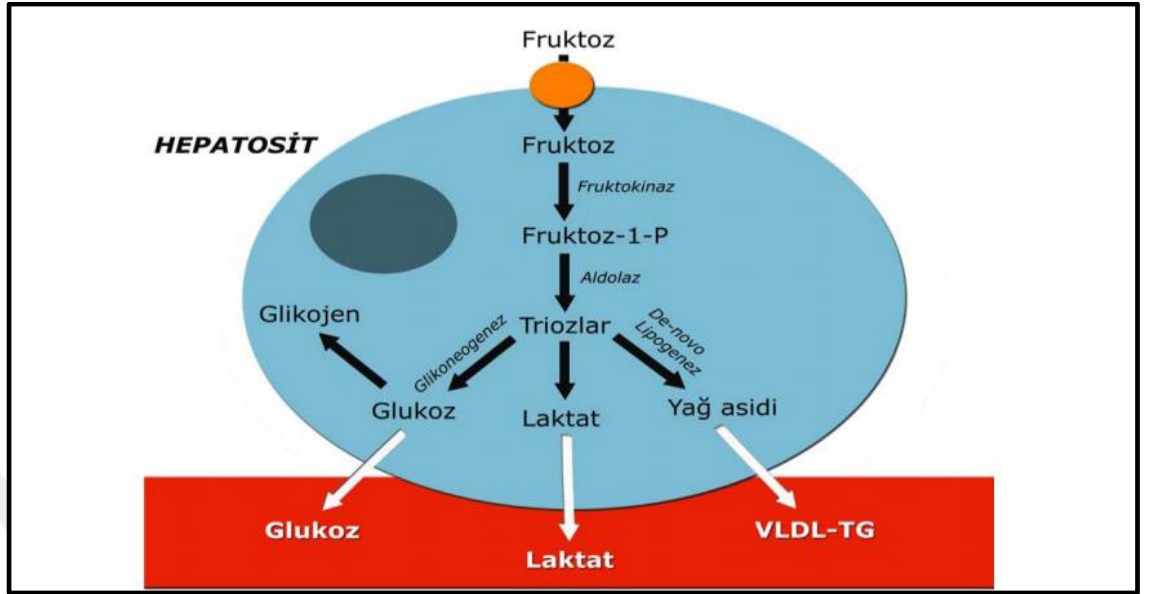
Fruktoz karaciğerde fruktokinaz enzimi ile fosforile edilerek fruktoz-1-fosfata dönüştürülür. Karaciğerde, fruktoz, her ikisi de yan ürünlerinin artan konsantrasyonları ile inhibe edilen glukokinaz / heksokinaz ve fosfofruktokinaz tarafından katalize edilen, yüksek derecede düzenlenmiş iki glikoliz adımını atlar. Bunun yerine, fruktoz düzenlenmemiş ve temel olarak fruktozkinaz veya ketohexokinase ile fruktoz-1-fosfata metabolize olan bir seviyede glikolize girer (Şekil 7).



Şekil 7. Fruktoliz ve Glukoliz

Fruktoz ayrıca heksokinaz ile metabolize edilebilir; ancak heksokinazın fruktoz için K_m değeri glukozdan çok daha yüksektir, bu yolla minimal miktarlarda fruktoz metabolize edilebilir. Fruktokinazın negatif feedback sistemi yoktur ve Adenozin trifosfat (ATP) fosforilasyon işlemi için kullanılır. Sonuç olarak, devam eden fruktoz metabolizması hücre içi fosfat tükenmesine, Adenozin mono fosfat (AMP) deaminazın aktivasyonuna ve hücresel düzeyde zararlı ürik asit oluşumuna neden olur (Şekil 6).

Fruktoz-1-fosfattan gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat üretilir. Bu üç karbonlu moleküller daha sonra, glukoneogenez ile glukozu veya de novo lipogenez ile (DNL) TG sentezine yönlendirilir (Şekil 8). Sonuç olarak fruktozun, hücresel enerji ihtiyacına göre hem glukoz homeostazı hem de lipogenez üzerine etkileri vardır.



Şekil 8. Karaciğerde fruktozun metabolizması (37)

Fruktoz metabolizmasının bu özellikleri glukoz metabolizmasına tamamen zıttır. Glukozdan TG üretilmesi metabolik bazı süreçlerle kontrol altında tutulur. Bu mekanizmalar, glukozdan glikojen sentezi, üç karbonlu glikoliz ürünlerinden yağ asiti yerine glukoneogenez ile tekrar glukoz sentezlenmesi ve en önemlisi glikolizin hız kısıtlayıcı enzimi olan fosfofruktokinaz (PFK) basamağı ile kontrol edilmesidir. Ancak fruktozdan fruktoz-1-fosfat oluşum basamağı, glikolizin hız kısıtlayıcı PFK enziminden bağımsızdır ve fruktoz kaynaklı ara metabolitler direkt olarak bu enzimden sonra gelen glikoliz basamaklarına dahil olur. Bu nedenle fruktoz kaynaklı üç karbonlu metabolitler nihayetinde gliserol ve yağ asiti sentezi için kullanılır ve TG oluşumuna neden olur. Üretilen TG karaciğer tarafından VLDL-K olarak paketlenir ve kana verilir. VLDL-K kanda lipoprotein lipaz (LPL) tarafından SYA ve monaaçil gliserole hidrolize edilir. Yağ dokusu bu ara ürünleri alarak yeniden TG sentezler ve depo eder. Ek olarak gıdalarla alınan glukozun tamamı hem karaciğer glikojen depolarını hem de kan şekerini arttırdığı için, fruktoz metabolizması genellikle de novo lipogenez ile TG sentezine kaymaktadır.

Sonuçta bu metabolik süreç nedeni ile yüksek düzeyde fruktoz tüketimi kan yağ asit düzeylerini yükseltir ve insülin bağımsız yağ depolanmasına neden olarak şişmanlığa yol açar. Son çalışmalar yüksek fruktoz tüketiminin özellikle abdominal bölgede yağ depolanmasına neden olarak MetS riskini beklenenden daha hızlı yükselttiğini göstermiştir (38).

2.2.2. Fruktoza Bağlı De Novo Lipogenez ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

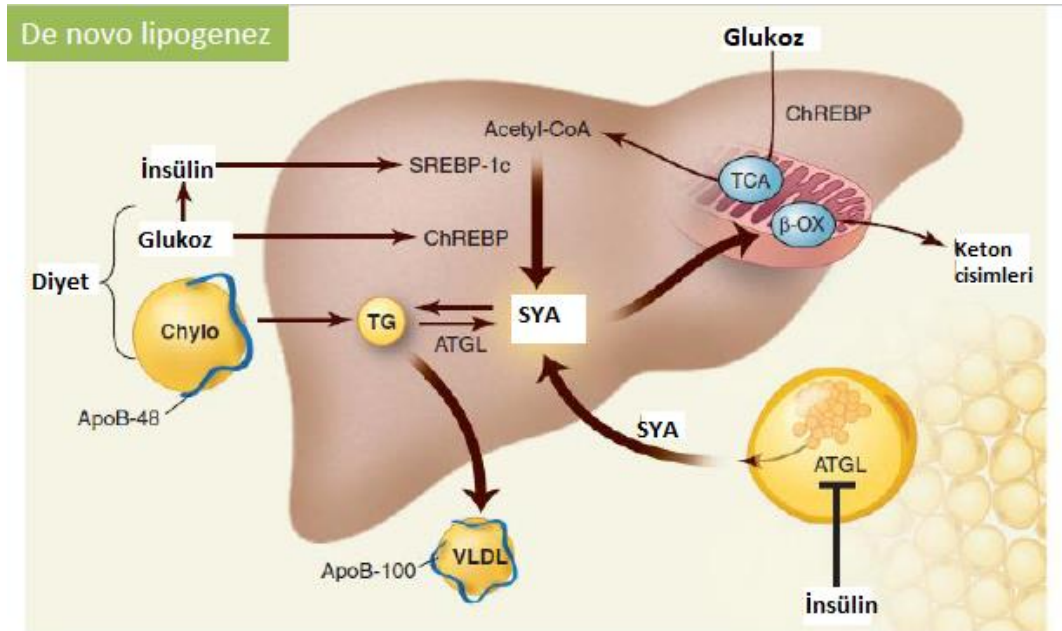
NAFLD hepatik TG birikimidir. Hastalık karaciğere gelen lipid miktarı (dolaşımdan gelen FFA, diyetten türetilmiş şilomikronlar ve hepatik DNL) hepatik lipid yıkımını aştığında (mitokondride beta-oksidasyon ve lipoprotein partiküllerinden TG sekresyonu) meydana gelir. Son yıllarda, diyetle fruktoz alımındaki artışa paralel olarak, NAFLD' de dikkate değer bir artış görülmektedir. NAFLD batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir.

Yapılan çalışmalar hepatik DNL'nin NAFLD'nin gelişimine katkıda bulunan önemli bir yol olduğunu göstermektedir (39). Diyet karbohidratlarının, özellikle de fruktozun DNL'yi uyardığı ve karaciğer yağlanmasını artırdığı gösterilmiştir, ancak bunun kendi başına aşırı enerji veya fruktozdan kaynaklanıp kaynaklanmadığı hala tartışılmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalar eksiktir. Sangüesa ve ark. (40) 2 ay boyunca farelerde fruktoz ve glukoz takviyesi arasında yaptıkları bir karşılaştırmada, glukoz takviyeli sıçanlarda toplam kalori tüketiminin daha yüksek olmasına rağmen, fruktozun daha kötü metabolik yanıtlara neden olduğunu göstermişlerdir.

İnsülin karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda, lipid sentez ve sekresyonunu düzenleyen temel hormon olup, yağ asidi ve kolesterol biyosentezinin düzenlenmesinden sorumlu transkripsiyon faktörü olan sterol düzenleyici element bağlayan protein (SREBP)'in ekspresyonunu kontrol eder. SREBP de, HMG-CoA redüktaz ve yağ asit sentaz gibi enzimleri aktive eder. Deneysel çalışmalarda, fruktoz diyetinin insülin bağımsız olarak karaciğerde

SREBP ekspresyonlarını artırdığı ve aktivitesini uzun süreli olarak uyarabildiği gösterilmiştir. Fruktöz DNL'nin ana transkripsiyonel düzenleyicisi olan SREBP-1c 'yi doğrudan uyarmaktadır (41, 42) .

Fruktöz, insülin direnci ile lipogenezi tetikler ve DNL'nin ana transkripsiyonel düzenleyicisi olan sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1'i (SREBP-1c) doğrudan uyarır. Fruktöz ayrıca hepatik beta-oksidasyonu baskılayarak ve Endoplazmik retikulum (ER) stresi ve ürik asit oluşumunu teşvik ederek hepatik DNL ve lipit birikimini destekler. Yüksek fruktozlu beslenmenin, karbohidrat metabolizması ve DNL'nin lipojenik bir diğer transkripsiyon faktörü olan karbohidrat response element binding proteinin (ChREBP) hepatik ekspresyonunu arttırdığını gösterilmiştir. ChREBP hepatik yağ asit sentaz ve asetil-coA karboksilaz gibi lipojenik genlerin ekspresyonlarını düzenleyerek lipogenezi uyarır (Şekil 9).



Şekil 9. Karaciğerde De novo lipogenezi (43).

Şeker alımına yanıt veren bir transkripsiyon faktörü olan ChREBP, hepatik karbohidrat ve lipit metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir (Şekil 9).

Çalışmalar bağırsak GLUT-5 ekspresyonunun bir regülatörü olarak enterositlerde ChREBP'nin rolünü vurgulamaktadır. İlginç bir şekilde, hemstırlar da kronik fruktozla beslenme enterositlerde lipit sentezini arttırır, bu da Apo B48 sentezinin artmasına ve muhtemelen ChREBP ve GLUT-5'in aktivasyonu ile bağırsak kaynaklı şilomikronların salınmasına neden olur. Bunun aksine, yüksek fruktozlu bir diyetle beslenen ChREBP-eksik farelerin, fruktoz emiliminin bozulması ve GLUT-5'in ekspresyonunun azalması nedeniyle fruktoz intoleransı olduğu bildirilmektedir. Bu veriler, fruktoza bağlı bozulmuş metabolik yanıt için bağırsak ChREBP'nin rolünü göstermektedir.

Özetle fruktozun lipojenik bir şeker olduğu kabul edildiğinden, NAFLD patogeneze katkısı yoğun araştırmaların odak noktası olmaktadır. NAFLD'nin tehlikesi zamanla non alkolik hepatite (Non-alkolic steato hepatit, NASH) dönüşmesi, bu iltihabi durumun siroz ve karaciğer kanserine kadar ilerleyebilmesidir.

2.2.3. Fruktozun Ürik Asit Metabolizmasına Etkileri

Fruktoz potansiyel bir ürik asit kaynağıdır. Fruktozun fruktoz-1-fosfata hızlı fosforilasyonu, sadece lipogenez için triozları arttırmakla kalmaz, aynı zamanda AMP'nin bozulmasına yol açan ATP depolarını tüketir ve bu da pürin yolu ile ürik asit üretiminin artmasına neden olur. Fruktoz ürik asit üretebilen tek karbohidrattır. Ürik asit, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (44) .

ATP' nin hücrel tükenmesi, artan ER stresi ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere enerji metabolizması üzerinde çeşitli olumsuz sonuçlara sahiptir. ER stresi **NAFLD** dahil birçok metabolik hastalıkla bağlantılıdır (45, 46).

ER; salgı ve membran proteinlerinin katlandığı, üç boyutlu hücrel bir organeldir. ER, proteinlerin katlanmasına ek olarak lipit ve kolesterol

biyosentezinde merkezi rol oynamaktadır. ER ' nin kapasitesinin üzerinde katlanma talebinin olması veya katlanma kapasitesine müdahale eden koşullar ER stresi olarak bilinen katlanmamış protein tepkisi (unfolded protein response (UPR)) olarak bilinen uyarlanabilir bir sinyal yolunu tetikler. UPR normal ER fonksiyonunu geri yükleyemezse, UPR apoptozu hedefler. Sürekli kronik UPR yanıtı, lipotoksisite, insülin direnci, inflamasyon ve apoptotik hücre ölümünü indükleyerek patofizyolojik durumu kötüleştirebilir (45, 47).

ATP azalmasına bağlı olarak gelişen mitokondriyal oksidatif stres, lipogenezi uyararak iki metabolit olan sitrat ve asetil koenzim A'nın artmış üretimiyle sonuçlanır. Artmış bu metabolitler yağ asidi sentezine kayar. Bu fruktozun neden lipojenik olduğunu açıklayabilir.

Ayrıca früktoza bağlı oluşan ürik asitin ketohekzokinazı yukarı regüle ettiği ve hepatositte yağ sentezini uyardığı, böylece fruktozun karaciğer lipogenezinin indükleyebildiği gösterilmiştir (48).

Özetle, fruktoz, karaciğerde lipogenez, ürik asit üretimi, ER stresi ve inflamasyon ile sonuçlanan çoklu metabolik yolları etkilemektedir. Ürik asit ve insülin direnci arasındaki ilişki ürik asitin MetS'de potansiyel bir biyobelirteç olarak ilgisini artırmıştır. Birçok çalışma serum ürik asidinin MetS için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (49) .

2.2.4. Fruktozun Hipertansiyon Üzerine Etkisi

Fruktozdan zengin bir diyetin sıçanlarda, insülin direnci ve hipertrigliseridemiye ek olarak hipertansiyonu da uyarıldığı ilk kez Hwang ve ark. (1987) tarafından gösterilmiştir (32). Bunu diyetle fruktoz alımına bağlı ürik asit ve artmış kan basıncı arasındaki ilişkiyi kanıtlamaya çalışan birçok epidemiyolojik çalışma takip etmiştir (50, 51) .

Fruktozun kan basıncını nasıl artırdığı tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar;

- ✓ Hiperürisemi
- ✓ Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve dolaşımdaki artmış katekolamin seviyeleri
- ✓ Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II seviyesi
- ✓ Endotelin-1 ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktörlerin konsantrasyonunda artış
- ✓ Endotel bağımlı gevşemenin bozulması'dır

Bu faktörlerin tamamı, artmış vasküler tonusa ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca, bu faktörlerin büyük bir kısmı, fruktoz tarafından indüklenen insülin direnci ile yakından ilişkilidir.

Feigh ve ark. (52) yeni teşhis edilen esansiyel hipertansiyon ve yüksek ürik asit tanısı alan ergenlerin üçte ikisinin, ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol ile tedavi edildiğinde kan basıncını normalleştirdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma, ürik asidi, artmış kan basıncının biyokimyasal aracısı olarak açıkça belirtmiştir.

Farah ve ark. (53) farelerde yüksek fruktozlu yem tüketiminin, sempatik sinir sistemi ve Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sisteminin aktivasyonu ile ilişkili olabilecek nokturnal hipertansiyon ve otonomik dengesizlik oluşturduğunu göstermiştir.

2.2.5. Fruktoz, insülin direnci ve glukoz homeostazının bozulması

İnsülin direnci, insülinin çeşitli faktörlere bağlı olarak normal etkisini gösterememesi, adipoz doku, kas ve karaciğer gibi dokularda insüline yanıt olarak glukoz alımının azalması ile görülen durumdur. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, fruktozun yalnızca karaciğer, kas ve adipoz doku gibi metabolik

dokularda değil, aynı zamanda kalp ve bağırsakta da insülin etkisini azalttığı gösterilmiştir (5).

Fruktozun, insülin sekresyonu üzerinde direkt uyarıcı etkisi olmamasına karşın, uzun dönem tüketiminin insülin sekresyonunda kompensatuvar artışa, insülin direncine ve glukoz homeostazında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir. Fruktoz kaynaklı insülin direncinin moleküler mekanizması tam olarak belli değildir. Ancak, glukoz metabolizması ile ilişkili olan karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokulardaki değişikliklerin önem taşıdığı; bu dokularda görülen TG birikimi ve ürik asit artışının, insülin reseptörleri ve postreseptör sinyal iletiminde görevli molekülün bozulmuş aktivitelerinin insülin direnci gelişiminde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5).

İnsülin direnci, lipid metabolizmasındaki değişiklikler ile yakından ilişkilidir ve genellikle dolaşımda SYA ve TG düzeylerindeki artışla birlikte ortaya çıkar. Fruktoz gibi lipojenik bir şekerin tüketimi, SYA'ların kanda artmasına, karaciğer, iskelet kası gibi dokularda ektopik olarak TG veya diaçilgliseroller şeklinde depo edilmelerine ve yağ açıl-coA, seramitler gibi toksik lipid türevlerinin oluşumuna neden olur. Bu metabolitlerin hücre içinde artması insülinin sinyalizasyonunda görev alan insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in normalden daha fazla fosforilasyonuna ve buna bağlı olarak insülin sinyalinde azalmaya neden olmaktadır. Bu mekanizmalarla uyumlu olarak, ratlarda yapılan çeşitli çalışmalarda hipertrigliseridemiye önlemeye yönelik kullanılan bazı farmakolojik ajanların fruktozun indüklediği insülin direncini ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir (41, 54).

Fruktozun indüklediği insülin direnci, insülin reseptörlerinin miktarına ve mRNA ekspresyonlarındaki değişikliklere bağlı olabilir. 2 hafta süreyle %66 fruktoz diyeti uygulanan sıçanlarda, iskelet kası ve karaciğerde insülin reseptörlerinin mRNA ekspresyonu ve reseptör sayısının azaldığı, ayrıca karaciğerde reseptörlerin tirozin fosforilasyonunun bozulduğu belirlenmiştir.

Benzer bir çalışmada, fruktoz ile beslenen kobayların beyin dokusunda IRS-1 ve insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunda bozulma olduğu bildirilmiştir (42, 54).

Fruktoz etkisiyle gerçekleşen insülin direnciyle ilgili önemli teorilerden birisi de, artan ürik asite bağlı meydana gelen değişikliklerdir. İnsülinin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) salınımını uyararak gerçekleştirdiği NO sentezi kan damarlarını genişletir, iskelet kası ve diğer insüline hassas periferik dokulara kan akışını artırır ve bunun sonucu glukoz alımını artırması, insülin duyarlılığı açısından önemlidir. Ürik asit, eNOS'un güçlü bir inhibitörüdür, böylece azalan NO'ya bağlı olarak dokuların glukoz alımı azalır, hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişir. Diyetle yüksek fruktoz verilen sıçanlarda, ürik asit düzeylerini azaltan ilaçların kullanılmasının plazma insülin seviyelerini azalttığını ve insülin duyarlılığını geliştirdiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi destekler niteliktedir (5, 41).

Hayvan çalışmalarıyla karşılaştırıldığında, insanlarda fruktoz tüketiminin insülin direnci üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır. İnsanlarda, fruktoz alımının hepatik insülin direncine yol açtığı bildirilmiştir. Ancak, diğer dokulardaki insülin direnci etkisi henüz kanıtlanmamıştır (54).

2.2.6. Fruktozun Dislipidemi ve Obezite Üzerine Etkisi

Fruktozun hepatik metabolizması, yağ asitlerinin sentezi için kontrolsüz karbon kaynağı olması nedeniyle lipogenezi destekler niteliktedir. Literatürde çok sayıda çalışmada, yüksek fruktoz diyetinin çeşitli lipojenik genlerin aktivasyonu ve yağ asiti oksidasyonunun inhibisyonuna neden olduğu ve böylece tüketimini takiben dolaşımdaki lipid seviyelerini belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir. Crapo ve ark. Sağlıklı (55) gönüllülerde 1 haftadan daha uzun süre fruktoz diyeti uygulamasının plazma Total-K ve VLDL-K düzeylerini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Yine farklı çalışmalarda, 4-5 hafta süreyle enerjinin %15-20'sini oluşturacak şekilde fruktoz uygulamasının serum Total-K, LDL-K, VLDL-K ve

apolipoprotein B100 (Apo-B100) düzeylerini belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir (41, 54).

Plazma/serum lipit profilindeki değişikliklere ek olarak, fruktoz hücre içindeki lipit birikimini de etkileyebilir. Bunlar ektopik lipitler olarak adlandırılır, hepatositler, kas hücreleri ve endokrin hücreler gibi yağ hücreleri dışındaki hücrelerin sitoplazmalarında TG birikimini ifade etmek için kullanılır. Le ve ark. (2009) (56) sağlıklı genç erkeklerde 1 hafta uygulanan fruktoz diyetinin, iskelet kası ve karaciğerde ektopik lipit birikimini artırdığını göstermişlerdir. Bu dokulardaki lipit birikiminin, insülin direnci gelişimi ve insülin uyarısıyla gerçekleşen lipolize direnç oluşturduğunu ifade etmişlerdir.

Fruktoz tüketimine bağlı en erken kaydedilen metabolik bozulma ise visseral adipoz birikimini artıran postprandiyal hipertrigliseridemidir. Visseral adipozite, serbest yağ asitlerinin karaciğere portal iletimini artırarak hepatik trigliserit birikimine, protein kinaz C aktivasyonuna ve hepatik insülin direncine katkıda bulunur. Fruktozun visseral adipozite ve SYA iletiminden bağımsız olarak hepatik insülin direncini başlatması da mümkündür (57). Splanik perfüzyon çalışmaları TG hepatik üretiminin fruktoz ile eşmolar glukoz konsantrasyonlarına göre çok daha fazla olduğunu göstermiştir (58). Böylece fruktoz ile tatlandırılmış içeceklerin yemeklerle tüketilmesi, glukozla tatlandırılmış içeceklere kıyasla hızlı ve uzun süreli plazma TG yükselmesine neden olmaktadır.

Diyetle yüksek miktarlarda fruktoz tüketimi, aşırı enerji alımı ve obezite ile de yakından ilişkilidir. Fruktoz tüketiminin tokluk sinyallerini oluşturmaması, gerekenden çok daha fazla kalori alınmasına ve sonuç olarak obeziteye sebep olmaktadır. ABD’de 51.603 kadın gönüllü ile 8 yılda yapılan önemli bir prospektif çalışmada, HFCS ile tatlandırılmış içeceklerin aşırı tüketiminin vücut ağırlığında belirgin artışa sebep olduğu ve tip 2 DM gelişimi için risk oluşturduğu tespit edilmiştir (59). Farelerde yapılan çalışmalarda, fruktoz diyetinin adipoziteyi

artırdığı ve özellikle MetS'nin önemli bileşenlerinden biri olan visseral yağ birikiminde artışa ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir.

2.3. Sedanter Yaşam ve Metabolik Sendrom

İnsanoğlunun yıllarca teknolojik gelişmeler sayesinde yaptığı buluşlar ev, iş, sosyal ortamlarda modernizmin getirdiği kolaylıklar ve sağladığı olanaklar yüzünden hareket gereksinimleri azalmış ve fiziksel aktivitelerden uzaklaşmıştır. Gün içinde, bedensel işlerde çalışanlar hariç, ya çok az hareket edilmekte (genellikle oturmakta) veya çok düşük miktarda kas kitlesi kullanılarak hareket edilmektedir. Teknolojinin sunduğu olanaklarla bu yaşam tarzı bir alışkanlık halinde gelmiştir. Ev, iş ve diğer ortamlardaki modern yaşamın, atalarımızın yaşantısıyla karşılaştırılamayacak kadar sedanter bir tarz olmasının hem avantaj ama aynı zamanda kronik hastalıklar yüzünden dezavantajı görülmektedir.

Uzun süre oturma ve hareketsiz bir yaşam, tip 2 DM, obezite, KVVH ve MetS açısından risk faktörüdür (6). Fiziksel aktivitenin KVVH hastalıkları azaltmada etkisi bu hastalıkların oluşmasında önemli risk faktörleri olarak kabul edilen hipertansiyon, DM, dislipidemi ve obeziteyi önleme ve tedavisindeki etkisine bağlanmaktadır (60).

Düşük fiziksel aktiviteli sedanter bir yaşam MetS ve bileşenleriyle doğru orantılıdır ve yaşam tarzı değişikliği ile egzersiz MetS prevalansında azalma sağlamaktadır (61). Birçok çalışma, KVVH, metabolik hastalık ve kanser de dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortaliteyi önlemede egzersizin faydalarını göstermiştir. Sonuçta egzersiz metabolik hastalıkları önleyerek ölüm riskini azaltır ve kronik hastalıklara karşı primer koruma sağlar.

2.4 Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren vücut hareketleri olup, gündüz veya gece herhangi bir

zamanda yapılan herhangi bir yoğunlukta tüm aktiviteleri kapsar. Egzersiz, fiziksel aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilir, bireyin vücut yapısını geliştirmek, dayanıklılığını artırmak üzere planlanmış ve şekillendirilmiş, düzenli ve tekrarlı spesifik fiziksel aktivite çeşididir. Egzersizin metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Egzersiz yoğunluğu maksimal oksijen alımının (VO₂ max) yüzdesi olarak belirlenir, ancak pratikte bunu değerlendirmek güç olduğu için kalp hızı kriter olarak alınır. Normal kilolularda “220-yaş”, obezlerde “220-yaş/2” formülü ile hesaplanır. Maksimum kalp hızı; normal kilolularda 220’den yaşı çıkarılması ile, obezlerde 220-yaş/2 formülüyle bulunur. Maksimum kalp hızının %40-50’sinin hedef kalp hızı olduğu egzersizler düşük yoğunluklu, %50-70’inin hedef kalp hızı olduğu egzersizler orta yoğunluklu, %70-90’ının hedef kalp hızı olduğu egzersizler yüksek yoğunluklu egzersiz olarak tanımlanmaktadır (62).

Tablo 6. Fiziksel egzersiz, kalori kısıtlaması, egzersiz + diyet tedavisinin kardiyovasküler ve metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi (63).

	Obesite	Egzersiz	Diyet	Diyet+Egzersiz
Kardiyovasküler Sistem				
Kalp hızı	----	↓	----	↓
Kalp kapasitesi	↓	↑↑	↓	↑
Kan basıncı	↑	↓	↓	↓
Karbohidrat metabolizması				
Plazma glukoz	↑	↓	↓	↓↓
Glukoz toleransı	↓	↑	↓	↓
Plazma insülin	↑	↓	↓↓	↓↓↓
İnsülin duyarlılığı	↓	↑	↑	↑↑
Yağ metabolizması				
TG	↑	↓	↓↓	↓↓↓
HDL-K	↓	↑	↓	↑
LDL-K	↑	↓	↓	↓

Egzersizin gerçekleştirilmesi esnasında enerji ağırlıklı olarak oksidatif sistemden sağlanıyorsa aerobik egzersiz, glikolitik sistemden sağlanıyorsa anaerobik egzersiz olarak isimlendirilir.

Aerobik egzersiz

Aerobik egzersiz için enerji eldesi oksidatif yoldan temin edilir. Aerobik enerji metabolizması oksijenin ortamda bulunmasıyla karbohidrat ve yağların su ve karbondioksit kadar tamamen okside olması sonucu enerji elde edilmesini sağlar. Bu tip egzersizler yüksek kalp atım hızının korunup doku oksijen talebinin karşılanabildiği ritmik hareketlerdir.

Yürüme, uzun mesafe koşuları, merdiven çıkma, bisiklete binme, dans etme, kayak ve yüzme gibi aktiviteler aerobik egzersize örnektir. Bu tipde geniş kas grupları kullanılır ve maksimum oksijen tüketimini gerçekleştirilir. Kasdaki depolanmış enerjiye ilaveten, vücudun diğer enerji kaynakları (yağ dokusundaki yağ ve karaciğer glikojeni) da kullanılmaktadır. Aerobik egzersiz yaparken solunum sayısı ve derinliği artar, kalp daha güçlü ve hızlı atmaya başlar. Aerobik egzersiz endurans (dayanıklılık) egzersizi olarak da isimlendirilir. Popüler olarak bilinen kardiyo egzersizleri dayanıklılık tipi egzersizlerdir.

Anaerobik egzersiz

Anaerobik egzersizde hücre enerji ihtiyaını oksijenden bağımsız olarak karşılar, karşılanan enerji ölçüsünde anerobik egzersizler kısa ve yüksek yoğunlukta, aşırı bir kuvvet harcanmasını gerektirir. 100 metre koşusu, ağırlık kaldırma, topa sma vurma ve zıplama gibi aktiviteler örnek verilebilir.

Anaerobik egzersizin ayırıcı özelliği, kısa sürede daha fazla enerjinin tkutilmesi gerekliliğidir. Bunun için gerekli olan enerji, kasın kendi enerji depolarından yani fosfokreatin ve glikojenden sağlanır. Anaerobik enerji

metabolizmasında glikojen veya glukozun laktata ve hidrojen iyonlarına yıkımı ATP rejenerasyonu için kullanılır. Oksijensiz ortamda kreatin fosfatın parçalanması sonucu açığa çıkan enerji ile ATP'nin adenosin difosfattan yeniden fosforilasyonu sağlanır ve acil kullanım için kasta depolanır. Dinlenme sırasında mitokondride sürekli yeniden fosforile olur. Anaerobik egzersiz rezistans (direnç) egzersizleri olarakta isimlendirilir.

2.5. Egzersiz ve Miyokinler

İskelet kası son yıllarda ilgi çeken bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Salgı organı olarak hareket eden bir kasın kasılması, sitokinlerin yani miyokinlerin ekspresyonunu, üretimini, salgılanmasını uyarır. Egzersize bağlı miyokinler, otokrin, endokrin veya parakrin tarzda farklı organlar arasındaki etkileşimi sağlayan peptitlerdir.

Miyokinler yakın zamanda AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) sinyalini uyarabilme, glukoz alımını artırma ve lipolizi iyileştirme yetenekleri yoluyla metabolik hastalıkların tedavisi için potansiyel adaylar olarak kabul edilmektedir. Miyokinlerin metabolik bozukluklar, tip 2 DM ve obezite üzerinde olumlu etkileri olabilir. Miyokinler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, miyokinlerin metabolik hastalıkları önlemek için potansiyel bir tedavi seçeneği sunduğunu düşündürmektedir (9).

Düşük enerji seviyelerinde aktive olan AMPK, metabolik yolları koordine ederek hücre enerji gereksinimini düzenler. Metabolik yollarda AMPK aktive olduğunda anabolik reaksiyonlar inhibe edilirken katabolik reaksiyonlar aktive edilmektedir. AMPK aktive olduğunda protein, glikojen, yağ asitleri, ve kolesterol sentezi inhibe edilirken yağ asitlerinin oksidasyonu, kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi (insülin bağımsız bir şekilde GLUT-4 translokasyonu) ve hasarlı hücrelerin yok edilmesi (otofaji) gerçekleştirilir. AMPK'nın metabolizmadaki

etkileri diyabet, insülin direnci ve obezite tedavisinde faydalı sonuçlar sağlayabilir.

Egzersiz sırasında iskelet kaslarının kasılması ile yoğun bir şekilde ATP tüketimi gerçekleşir buna bağlı olarak AMP ve ADP gibi düşük enerjili moleküller artar. AMPK aktivasyonu gerçekleşir. Kim ve ark. (64) egzersizin AMPK düzeyini artırarak insülin bağımsız bir şekilde GLUT-4 translokasyonunu artırdığını ve böylece kandaki glukozun hücre içine girişi ile glukoz homeostazı düzenlediğini göstermiştir. Böylece AMPK yolağı egzersizin faydalı etkilerine aracılık etmektedir.

Adipositler tarafından üretilen çeşitli adipokinlerin proenflamatuar rolü tanımlanmıştır. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 obezitede aşırı salgılanan, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara yol açan proenflamatuar adipokinlerdir (65). Bu adipokinlerin proenflamatuar etkilerinin, iskelet kası miyokinlerinin koruyucu etkileri ile dengelendiği anlaşılmıştır (66).

Ayrıca, çok sayıda çalışma miyokinlerin egzersize bağlı salınımlarının arttığını göstermiştir. En iyi bilinen egzersize bağlı miyokin interlökin 6 (IL-6), kas kasılmalarına yanıt olarak kan dolaşımında tanımlanan ilk miyokindir (66). IL-6, TNF- α 'yı inhibe ederek anti inflammatuar rol oynayan bir peptittir bu sayede insülin direnci ve ateroskleroz gelişimi inhibe olur; ayrıca AMPK sinyalini uyararak glukoz alımını iyileştirir (67). Şaşırtıcı bir şekilde, egzersiz sırasında herhangi bir kas hasarı belirtisi olmadan dolaşan IL-6 seviyeleri artar.

Özetle miyokinler iskelet kası ile karaciğer ve yağ dokusu arasında faydalı metabolik etkiler sağlar. Glukoz toleransı, yağ oksidasyonunun düzenlenmesi üzerinde etkilidirler. Çeşitli çalışmalar egzersiz kaynaklı miyokinlerin, glukoz alınması üzerinde AMPK yolağıyla olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

Böylece son yıllarda miyokinler, metabolik hastalıklarda önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır.

2.6. Egzersiz ve Metabolik Sendrom

MetS'nin tanı kriterleri hakkında bazı tartışmalar olmasına rağmen, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve inaktivasyonu arasında dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres, bu hastalığın tüm bileşenlerinde önemli bir patofizyolojik role sahiptir. Oksidatif stres ve buna bağlı iltihaplanma, muhtemelen bu hastalığın çeşitli bileşenlerini birbirine bağlayan insülin direncini indükler. İnsülin direnci; enerji metabolizmasını etkileyen kronik hastalıkların karakteristik bir özelliğidir. Hücre glukoz ve lipit metabolizması, enerjinin oluşmasında büyük oranda mitokondriye bağımlıdır. Böylece glukoz ve lipit gibi yakıtların oksidasyonu yetersiz olduğunda ATP üretimi/oksijen tüketimi oranı azalmakta, bu durum ise ortamdaki reaktif oksijen türlerinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum DNA, protein mutasyonlarına ve proinflamatuar süreçlerin uyarılmasına neden olacaktır.

MetS ile ilişkili kronik subklinik enflamasyon ve beraberinde fiziksel hareketsizliğin olması sendromun alevlenmesinin bir nedeni olabilir. Bununla birlikte, egzersizden kaynaklanan myokinler, antioksidan kapasiteyi artırabilir, anti-enflamatuar etkileri indükleyebilir. Dayanıklılık egzersizlerinin oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan dengeyi düzenlediği bilinmektedir (68).

Fiziksel hareketsizliğin visseral yağ birikimine ve sonuç olarak insülin direnci, MetS, ateroskleroz ve nörodejenerasyon gelişimini teşvik eden inflammatuar yolların aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (69).

Sağlıklı genç erişkinlerde azalmış günlük fiziksel aktivite, insülin duyarlılığında azalma ve karın yağında artış gibi olumsuz metabolik sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle, artan fiziksel aktivite, metabolik bozukluklar sırasında insülin direncinin gelişmesini önlemek için en etkili yoldur (70). Birçok çalışma

egzersizin MetS'den korunma ve tedavide etkili olduğunu ortaya koymuştur. MetS olan bireyler ateroskleroz ve sonuç olarak KVVH için yüksek risk altındadır. Bununla birlikte, çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmaların bir sonucu olarak, MetS'li kişilerin diyet değişiklikleri ve fiziksel olarak daha aktif bir yaşam tarzı benimsemelerinin KVVH oluşumunu engelleyeceği bildirilmiştir.

Düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı ve sağlıklı beslenme gibi yaşam şekli düzenlenmesi MetS'de öncelikli ve en etkin tedavi yöntemidir. Özellikle düzenli olarak yapılan aerobik egzersizin bu konuda etkili olduğu bilinmektedir. Yürüme, koşma, yüzmeye, bisiklet sürme gibi büyük kas gruplarını çalıştıran, sürekli, ritmik ve dinamik aerobik yapıya sahip aktiviteler faydalıdır. Literatürdeki bir çalışmada Katzmarzyk ve ark. (71) 20 haftalık aerobik egzersiz programının MetS prevalansını azalttığını göstermiştir. Başka bir çalışmada Tjonna ve ark. (72) 16 hafta boyunca haftada 3 gün yapılan aerobik egzersizin hastalarda aerobik kapasiteyi artırarak MetS risk faktörlerini iyileştirdiğini ve hastaları rehabilite ettiğini göstermişlerdir.

Bir çalışmada MetS'li ratlar 2 gruba ayrılarak orta ve yüksek yoğunluklu egzersize tabi tutulmuştur. Yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin tansiyonu düşürmede ve HDL-K'yı yükseltmede daha etkin olduğu dolayısıyla kardiyovasküler riski azaltmada daha yararlı olduğu ancak her 2 egzersizin vücut ağırlığı ve yağ içeriğini azaltmada eşit derecede etkili olduğu bulunmuştur (73). Çalışmalar yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda orta şiddette uygulanan aerobik egzersizin metabolik riskleri önlediğini göstermiştir (74). Yine bir başka çalışma obez ratlarda uygulanan aerobik egzersiz programının MetS kaynaklı serum ve karaciğerdeki değişimleri iyileştirdiği yönündedir (75).

Fiziksel aktivite ile MetS prevalansı arasındaki ilişkiyi değerlendiren epidemiyolojik çalışmalardan biri de ATTICA çalışmasıdır (76). Sonuçlar, hafif ila orta derecede fiziksel aktivitenin genel popülasyondan toplam 3042 kişilik

erkek ve kadında MetS prevalansında önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Düzenli, yoğun egzersiz çok daha fazla azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Ek olarak, ATTICA araştırmacıları, akdeniz diyetinin fiziksel olarak aktif insanlar tarafından uygulanmasının, tek başına diyet veya egzersizden daha fazla risk azalması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Böylece beslenme ve egzersiz kombinasyonunun, MetS prevalansındaki azalmaya daha fazla katkısı olduğu görülmüştür.

2.6.1. Egzersiz ve Obezite

Hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygın olan MetS' in küresel artışı, obezitede bir artış ile ilişkilidir. Obezite ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stresin, MetS patofizyolojisinde de önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Obez hastalarda sık rastlanan bir bulgu olan fiziksel hareketsizlik bu süreçleri arttırmaktadır. Beraberinde abdominal obezitenin getirdiği insülin direnci MetS' nin temel bozukluklarına neden olmaktadır. Obezitede karbohidrat metabolizması bozulmadan yıllar önce insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir. Böylece patolojik süreç prediyabet ve diyabete kadar ilerler.

Kilo kontrolü açısından egzersizin yararı kanıtlanmıştır. Bunun için genel öneri günde 30 dakika tempolu yürüyüş gibi orta şiddette düzenli bir egzersiz yapılmasıdır. Egzersizin derecesini arttırmanın ek yarar sağladığı bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar yaşam tarzı değişikliği ile yaklaşık %10'luk bir vücut ağırlığı kaybı ile insülin direnci ve oksidatif stres belirteçlerinin olumlu yönde değiştiğini göstermiştir. Gerek MetS gerekse prediyabet olan olgularda %10 kilo kaybı ile diyabet riski azalmaktadır.

Obezite insülin rezistansına yol açarak aterosklerotik dislipidemiye ve buna bağlı olarak KHV riskinde artışa neden olmaktadır. Obesitede insülin direnci ile başlayan patolojik süreç MetS ve prediyabete ilerlemekte, yıllar içerisinde KHV ve Tip 2 DM gibi gelişmektedir (77).

MetS riski açısından obezitenin önemi, bazı hücrel mekanizmaların açığa kavuşturulmasıyla kısmen aydınlatılabilmektedir. Adipokinlerin veya adipoz dokudan kaynaklanan sitokinlerin, MetS riskli kişilerde fazla yağ doku birikimine ve dolayısıyla MetS'ye yol açabileceği görüşü savunulmaktadır. Araştırmalar, tek başına veya kalori kısıtlamasıyla birlikte egzersizin, muhtemelen inflamatuvar adipokinlerin sistemik konsantrasyonlarını etkileyerek MetS belirteçlerini iyileştirdiğini göstermektedir. Egzersiz, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri ve diğer yüksek adipokinleri düşürmektedir.

Adiponektin (ApN) adipositler tarafından salgılanan otokrin/parakrin bir faktördür. Diğer pek çok adipokin aksine insülin direnci olan durumlarda ve obezitede serum konsantrasyonu azalmıştır. Adiponektin yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artıran bir moleküldür (78). ApN hepatik glukoz üretimini azaltır ve insülinin karaciğerdeki etkilerini potansiyalize eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır. Benzer şekilde, hayvan modellerinde de ApN'nin hepatik insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Hipoadiponektinemi, tip 2 diyabet, insülin direnci ve dislipidemi ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Egzersizin iyileştirici etkileri ApN düzeylerini artırarak gerçekleşmektedir. Despres ve ark. (79) obez bayanlarda kilo kaybı ile inflamasyon belirteçlerinden CRP, IL-6, IL-18 ve insülin direncinde azalma, adiponektin düzeylerinde ise artış olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak düzenli egzersiz insülin direncini azaltır, CRP düzeylerini düşürür, abdominal obezite göstergesi olan bel çevresi genişliğini azaltır, dislipidemiye düzeltir. Böylece MetS, diyabet, hipertansiyon, serebrovasküler olay, aterosklerotik kalp damar hastalığı ve diğer birçok kronik metabolik hastalıklardan korunmada ve tedavide etkili olmaktadır.

2.6.2. Egzersiz İnsülin Direnci ve Tip 2 DM

MetS, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. İnsülin direncinin, MetS’de rahatsızlıkları şiddetlendiren ve oksidatif stresin yoğunlaşmasına yol açan çeşitli kısır döngülerin merkezinde olduğu görülmektedir. MetS’nin altında yatan en önemli patogenetik faktör olan insülin direncinin tedavisi, bozulmuş metabolik tüm alt bileşenlerde yüz güldürücü sonuçlar verecektir.

Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaştan ilerlemesi insülin direncine neden olur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneğinin (TEMED) MetS kılavuzuna göre sağlıklı popülasyonda %25, IGT’de %60 ve tip 2 DM’si olanlarda %60-75 oranında insülin direnci görülür. Her ne kadar tüm tip 2 DM’de insülin direnci olmasa da, aşikar diyabet veya IGT varlığı MetS’nin tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar. IGT olan hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir.

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden (hipertansiyon, dislipidemi) bağımsız olarak ateroskleroz ve KVH riskini artırmaktadır. MetS erken oluşan ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. MetS’li hastalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı riski 3 kat artmıştır. Böylece sendroma eşlik eden metabolik anaormalliklere paralel olarak KVH ve buna bağlı olarak mortalite de artmıştır.

Ülkemizdeki diyabet sıklığı ile ilgili önemli veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir. TURDEP çalışmasında 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24788 kişi taranmış ve diyabet prevalansı %7.2, IGT %6.7 bulunmuştur. Diyabet kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenmiştir. Bu veriler ülkemizdeki diyabet sıklığının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu göstermektedir (80).

TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının devamı şeklinde, 26499 kişi üzerinde Haziran 2010 tarihinde tamamlanmıştır. TURDEP I'den itibaren geçen 12 yıllık sürede, erişkin toplumda diyabet prevelansının %13,7'ye ulaştığı ve prevelansda %90 artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca, diyabet 12 yıl önceki çalışmaya göre daha genç (yaklaşık 5 yaş) yaşlarda başlamaktadır. Diyabet sıklığındaki artış ülkemize özgü olmayıp, tüm dünyada hızla artmaktadır; ancak, ülkemizdeki artış hızı çok daha yüksektir (81).

Hiperglisemi kontrolünde, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. Çalışmalar kombine olarak uygulanan diyet ve egzersizin insülin duyarlılığını arttırarak tip 2 DM, IGT ve ilişkili diğer metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur (82, 83).

Sağlıklı yetişkinler için Amerikan Spor Hekimliği Koleji ve Amerikan Kalp Derneği haftada en az 150 dakika orta aerobik fiziksel aktivite veya haftada en az 60 dakika yoğun aerobik fiziksel aktivite önerir. Ek olarak kas gücünü artırmak için haftada iki kez direnç egzersizi ile birleştirilmelidir (84). Amerikan Diyabet Derneğinde, Tip 2 DM hastaları için bu önerileri doğrular, ayrıca aerobik egzersize ek olarak haftada en az 3 kez direnç egzersizi yapılması gerektiğini tavsiye etmektedir (85).

Sonuçta düzenli fiziksel aktivite doku düzeyinde insülin duyarlılığını arttırarak yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabet gelişimini önler. Diyabette düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin kan glukoz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi ve ağırlık kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Egzersiz kaybedilen ağırlığın korunmasına, kronik komplikasyon gelişiminin önlenmesine ve insülin kullanan hastalarda günlük insülin ihtiyacının azalmasına yardımcı olur. Yaşam kalitesini artırırken KVH riski ve genel mortaliteyi de azaltır.

2.6.3. Egzersiz ve Lipit Metabolizması

MetS’de visseral adipositeye bağılı olarak abdominal yağ birikimi oluşmaktadır. Özellikle intra-abdominal visseral yağ birikimi ile ilişkili santral obezitenin lipit profilini bozduğu, insülin direnci ve hiperglisemi oluşturduğu, hipertansiyon ve buna bağılı olarak ortaya çıkan KVVH’lar için temel oluşturduğu öne sürölmektedir. Abdominal yağ birikimi nedeniyle lipid metabolizmasında bozukluklar izlenmektedir. Bu bozukluklar, serum TG seviyelerinde yükselme, küçük yoğunluklu düşük dansiteli lipoprotein (sdLDL) partiköllerinde artma ve HDL-K düzeylerinde azalma ile karakterizedir. Serum TG ve sdLDL partiköllerinde yükselme ve HDL-K seviyelerinde azalma aterojenik lipoprotein fenotipi veya kısaca “lipid triadı” olarak adlandırılmaktadır ve koroner arter hastalığı (KAH) riskinde önemli derecede artışla ilişkilidir. Lipid triadı klasik olarak bilinen ve KAH ile ilişkisi çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış LDL-K seviyelerinde yükselme ile karıştırılmamalıdır. Aterojenik dislipidemi, izole LDL-K yüksekliğinden daha sık olarak görölmektedir ve MetS’nin diğör bütün klinik bulgularından daha önce ortaya çıkmaktadır (86).

Yağ dokusunda insülin direncine bağılı olarak TG hidrolizi plazma SYA artışına yol açmaktadır. Hepatik SYA alımındaki artış Apo-B100 sekresyonunu arttırmaktadır. Apo B VLDL-K, orta (intermedite) yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve LDL-K gibi aterojenik lipoproteinlerin yapısal proteinidir. Ayrıca karaciğere olan artmış SYA hepatik TG içeriğini arttırır ve yağlı karaciğere neden olur. İskelet kasına olan artmış SYA insülin direnci oluşumuna katkıda bulunur.

Abdominal obezite ve insülin rezistansında görölen hipertrigliseridemi, TG’den zengin VLDL partiköllerinin fazla miktarda sekresyonuna bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Periferel dolaşımda bulunan LPL enzimi VLDL partiköllerindeki TG’leri hidrolize ederek SYA’ları açığa çıkarmaktadır. Normal durumlarda bu SYA kas ve adipoz doku tarafından alınmakta, enerji veya depo

amaçlı kullanılmaktadır. İnsülin direncine bağlı olarak bu SYA'lar dokulara giremez ve plazma düzeyleri yükselir.

MetS hastaları, iskelet kaslarında artmış SYA'lar ve TG'lerin eşlik ettiği lipit metabolizmasında ciddi bir düzensizlik gösterirler. Lipitlerin hücre içi birikecek, artan intramiyoselüler lipidler, reaktif oksijen türleri üretimi ile hücrel oksidatif stresi artıracak ve mitokondriyal lipit membranlarının peroksidatif hasarını uyacaktır. Egzersiz eğitiminin temel etkilerinden biri, iskelet kaslarının oksidatif kapasitesinin artırılmasıdır, bu da tüm vücut yağ oksidasyon oranında bir iyileşme ve reaktif oksijen metabolitlerinde azalma ile sonuçlanır (87). Yağ oksidasyon kapasitesindeki bu artış kısmen yağ asidi taşıma proteinlerindeki bir artıştan kaynaklanmaktadır ve bu da plazma SYA'larının daha fazla uzaklaştırılmasına yol açmaktadır. Egzersiz ayrıca yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve mitokondriyal biyogenezi uyaran AMPK'yı da aktive etmektedir.

Mitokondriyal biyogeneze, kas kasılmasında miyositlerde görülen metabolik, mekanik ve hipoksik streslere cevap oluşturan, birçok sinyal yolağı tarafından indüklenerek mevcut mitokondrinin gelişmesi ve iskelet kasının egzersize adaptasyonu olarak tanımlanmaktadır. Düzenli yapılan egzersizin faydası kas mitokondriyal biyogenezin artması ve mitokondrinin metabolik durumlara adaptasyonunun sağlanmasıdır. Ayrıca bu durum metabolizmanın oksidatif stresle başa çıkması için önemli bir yolu olmaktadır.

Egzersizin lipit ve lipoprotein profilleri üzerindeki etkileri oldukça iyi bilinmektedir. Düzenli egzersiz VLDL-K' de azalma, HDL-K'de artma ve bazı bireylerde ek olarak LDL-K'de azalma sağlar. TEMD'e göre önerilen egzersiz, haftanın 5 günü, en az 30 dk süren (sürenin 60-90 dk'ya çıkması ek fayda sağlamaktadır) orta yoğunluklu aerobik egzersiz olmalı ve kişiye günde en az 200 kcal enerji harcatmalıdır. Haftada 25-30 km yürüyüş veya eşdeğeri aerobik fizik aktivite yapan kişilerde HDL-K düzeylerinde ortalama 3-6 mg/dl artış

sağlanabilir. Kas kuvvetlendirici direnç egzersizleri ise haftada en az 2 gün önerilmelidir. Önerilen aerobik egzersizler ise tempolu yürüyüş, bisiklet sürme, basketbol ve voleybol oynamayı kapsamaktadır (62).

Pawtucket Kalp Çalışması grubu, fiziksel aktivitenin yüksek HDL-K düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmiştir (88). Aerobik egzersizler LPL artışa, lipoprotein profilinde düzelmeye neden olur. LPL'de ortaya çıkan artış, TG'lerin parçalanmasını arttırarak plazma TG düzeylerini azaltır, HDL-K'yı yükseltir (89). Despres ve ark. (79) egzersiz ve diyet tedavisinin amacının visseral yağ kütlesi (Visceral Fat Mass, VFM) VFM ve cilt altı yağ kütlesi (Subcutaneous Fatt Mass, SFM) olmak üzere total yağ kütlesini azaltmak olduğunu söylemişlerdir. Aerobik egzersizlerin SFM'de VFM'den daha etkili olduğu diyet tedavisinin ise VFM'de daha etkili olduğunu bulmuşlardır.

Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Ateroskleroz derneğinin 2011 yılında ortak yayınladığı bir kılavuzda klinisyenlere, lipid düşürücü tedavinin erken veya gereksiz şekilde uygulanmasından kaçınmak için egzersiz, diyet önerilerine dikkat etmelerini, her gün en az 30 dakika / gün düzenli fiziksel egzersiz yapmayı hedefleyen fiziksel aktiviteyi teşvik etmelerini önermiştir. Kardiyovasküler yüksek risk altındaki bireylerde hedef LDL-K düzeyinin 100 mg/dL'den az olması gerektiği bildirilmiştir. Vücut ağırlığının azaltılması; Total-K ve LDL-K'yi çok fazla olmasada düşüreceği; obez deneklerde, her 10 kg kilo kaybı için LDL-K konsantrasyonunda 8 mg / dL düşüş olacağı, düşük HDL-K seviyelerini yükseltmek için kilo verme ve egzersiz gibi terapötik yaşam tarzı değişiklikleri uygulanarak %10'a kadar artırılabilceği söylenmiştir (90).

2.6.4. Egzersiz ve Hipertansiyon

Yüksek tansiyon KVH'lar başta olmak üzere böbrek hastalıkları ve serebro vasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür. Esansiyel hipertansiyon tüm HT vakalarının % 95' inden sorumludur. Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. HT modellerinde insülin direnci

gösterilmiş olmasına ve HT'un insülin direncinin bir bileşeni olmasına rağmen aralarındaki ilişki net olarak belli değildir.

MetS'li hastaların yaklaşık 1/3 ünde hipertansiyon görülmektedir. MetS'de HT nedenleri insülin direnci, obezite, sempatik aktivite artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sisteminin aktivasyonu, inflamatuvar mediyatörlerde artış ve obstrüktif uyku apnesi olarak sayılabilir.

İnsülin direnci esansiyel hipertansiyona neden olmaktadır. İnsülinin damarlar üzerindeki doğrudan etkisi vazodilatasyondur. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullarda oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir (91). Ancak bu etkiye direnç varsa vazokonstriksiyon olur. İnsülin etkisine direnç varsa endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit üretiminde azalma oluşur. İnsülinin aracılık ettiği bu olayların tamamı ya da bazılarında oluşacak değişiklikler HT gelişimine yol açacaktır. İnsulin, hücre içi potasyumun birincil düzenleyicisi olan Na/K ATPaz pompasını da uyarır. Şayet bu pompa insülin etkisine dirençli ise hücre içi sodyumu artar, potasyumu ise azalır. Bu durum damar düz kaslarında kan basıncının artışı ile uyumludur.

İnsülin, damar düz kas hücreleride dahil bir grup dokuda Ca-ATPaz pompasını da uyarır. Bu etkiye direnç söz konusu ise hücre içi kalsiyum (Ca) yükselecek ve arteriyoller üzerindeki vazodilatatör etki kaybolacaktır. Bu durum Anjiotensin 2 ve norepinefinin vazokonstriktör etkilerine duyarlılığı arttıracaktır. Ayrıca Ca artışı, insülinin glukoz kullanıma olan etkilerini bozacak ve insülin direncine yol açacaktır (92). Ayrıca insülinin kendisi kuvvetli bir büyüme faktörüdür. Doğrudan veya IGF-I (İnsülin growht faktör) gibi bazı büyüme faktörlerini uyarak, damar düz kas hipertrofisine ve HT neden olmaktadır.

Tüm bu veriler HT ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Ancak neden-sonuç ilişkisi henüz tam anlamıyla çözülememiştir. Aksine insülin direncinin, vasküler dirençte artışa sekonder olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. HT'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde sempatik aktivitenin arttığı saptanmıştır. Bu durum azalmış parasempatik aktivite ile birlikte ve bu birliktelik çeşitli mekanizmalarla insülin direncine neden olmaktadır (92).

HT da hedef değerlere ulaşmak için öncelikle yaşam tarzının düzenlenmesi yönünde çaba göstermek gerekir. Bu çaba yalnızca kan basıncının düşürülmesinde değil, aynı zamanda MetS'nin diğer öğeleri ile ilgili olumlu sonuçların alınmasında da çok önemlidir. MetS tedavisinde tuz kısıtlaması, kilo kaybı, alkolün azaltılması, meyve ve sebzeden zengin düşük yağ içeriği olan diyet ve aerobik egzersizin yüksek kan basıncı ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltacağı bilinmektedir (93).

Çalışmalarda düzenli aerobik egzersizin hafif ila orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını ve sol ventrikül hipertrofisini azalttığı gösterilmiştir (94, 95). Böylece kalp yetmezliği ve KAH bağlı mortalite oranları azalacaktır. Egzersizin barorefleks duyarlılığı arttırdığı, kan basıncını düşürdüğü, RAS sistemi aktivasyonunu azalttığı ve sol ventriküler hipertrofiyi önlediği bildirilmiştir (96). Whelton ve ark. (97), 2419 kişilik meta-analiz çalışmasında, erişkinlerde düzenli aerobik egzersizin sistolik ve diastolik kan basıncını düşürdüğü bulmuşlardır.

2.7. Fibroblast Büyüme Faktörleri

2.7.1. FGF Süper familyası

Fibroblast büyüme faktörleri (FGF) çeşitli dokularda sinyalizasyon ve çok sayıda gelişim sürecinde önemli rollere sahiptir. Hücre büyümesini düzenlemedeki hayati rollerine ek olarak, çeşitli FGF fonksiyonları kanserden kemik bozukluklarına kadar değişen hastalıklara katkıda bulunabilir (98).

Sekans homolojisi ve filogenisinde (evrimsel soy ilişkisi) farklılıklara dayanarak 6 alt aileye gruplanan 18 memeli FGF vardır. **FGF1** ve **FGF2**; FGF3, FGF7, FGF10, FGF22; **FGF4**, FGF5 ve FGF6; **FGF8**, FGF17 ve FGF18; **FGF9**, FGF16 ve FGF20; ve **FGF19**, FGF21 ve FGF23 (99). Alt ailelere atanmamış ve numaralandırılmış FGF'ler FGF homolog faktörleri (daha önce FGF11 -FGF14 olarak biliniyordu); FGF ailesi ile yüksek sekans özdeşliğine sahiptir, ancak FGF reseptörlerini (FGFR) aktiveleştirmezler (98). Sonuçta FGF ailesinin 23 üyesi olup bunlardan sadece FGF15 insanlarda bulunmamaktadır.

FGF'ler, hücre büyümesi-farklılaşması, mitozis, anjiyogenez, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi-onarımı ve metabolik düzenlemeyi içeren sayısız biyolojik fonksiyonda kritik rol oynar (99).

Memeli genomları, klasik olarak parakrin, otokrin ve endokrin olarak kabul edilen 22 FGF'yi kodlar. Endokrin FGF'ler (FGF19, FGF21 ve FGF23) dolaşımda hormonlar gibi davranırlar. Açlık esnasında enerji metabolitlerinin adaptasyonunu sağlayan ve vücut homeostazının korunmasında kritik rol oynayan organlar arasında endokrin sinyal akslarına katılırlar.

2.7.2. FGF-21

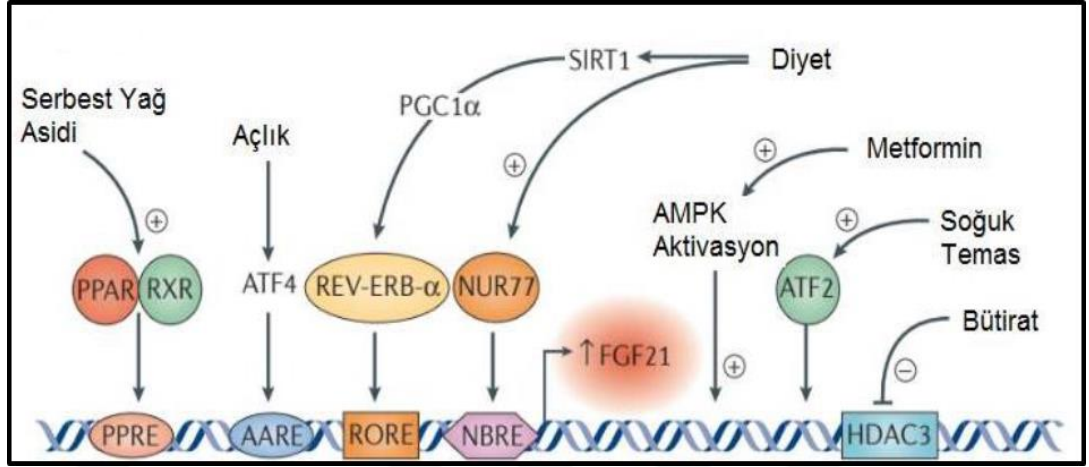
FGF-21; başta karaciğer ve adipoz doku olmak üzere, pankreas, iskelet kası, plesanta, santral sinir sistemi (SSS) ve kalp dokusunda üretilen, karbohidrat ve lipid metabolizmasında etkili, endokrin hormon benzeri fonksiyon gösteren peptittir (98). Fizyolojik koşullar altında, dolaşımdaki FGF-21'in çoğu karaciğer kaynaklıdır.

FGF-21 sinyalleri, FGFR üzerinden iletilir. Memeli FGFR ailesi FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Bu reseptörler kofaktör olan β klotho ile kompleks yapmış tirozin kinaz reseptörleridir.

FGF-21, FGFR1c'yi ve koreseptör β -klotho'yu ifade eden hedef dokularda işlev görür (100). FGFR1c her yerde ifade edilirken, β -klotho ekspresyonu bazı metabolik dokularla sınırlıdır ve FGF-21 sinyali için özgüllük kazandırır. β -klotho karaciğer, beyaz yağ doku (BYD), kahverengi yağ doku (KYD), pankreas, kalp ve SSS gibi dokularda eksprese edilir (100). Bu yüzden FGF-21'in önemli etkileri bu dokularda görülmektedir. FGF-21 aktivitesi, FGFR ve β -klothoya bağlanması ile başlar. Hücre içinde ikincil haberci moleküller aracılığıyla çekirdekteki peroksizom proliferatör aktive reseptörler (PPARs) aracılığı ile gen ekspresyonu düzeyinde değişikliklere sebep olur. Hücre çekirdeğindeki reseptörler, karaciğerde **PPAR α** , yağ dokusunda **PPAR γ** tipindedir (101).

FGF-21 transkripsiyonu; yağ asidi duyarlı PPARs, beslenme durumu (açlık ve yeniden besleme rejimleri) ve ilaçlar (metformin) ile kontrol edilir. Açlık, ketojenik ve yüksek karbohidratlı diyetler, serbest yağ asitleri ve nükleer reseptör agonistleri FGF-21'in ana transkripsiyonel indükleyicileridir (Şekil 10). Hepatik FGF-21, sodyum butirat, dioksinler ve metformin gibi ilaçlar tarafından düzenlenir.

FGF-21 üretimi, çoğunlukla açlıkta karaciğerde ortaya çıkan PPAR α 'yı içeren bir mekanizma ile gerçekleşir. Karaciğerde FGF-21 glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonu ve ketogenezi indükler ancak glikojenolizi stimüle etmez. FGF-21'in açlığın ilk 72 saatinde rolü yoktur. Uzun süre açlıkta, glikojen depoları tükendikten sonra, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır.



Şekil 10. FGF-21'in transkripsiyonel olarak düzenlenmesi (102).

Yağ asitleri tarafından aktive edilen PPAR α , fare ve insan hepatositlerinde FGF-21'in transkripsiyonunu artırmaktadır. PPAR α , retinoid x reseptör (RXR) ile DNA cevap elementlerine heterodimer olarak bağlanmaktadır. Böylece yağ asidi taşınması ve oksidasyonundaki birçok genin transkripsiyonu gerçekleşmektedir. Bu genler; açıl-CoA oksidaz (ACOX1), karnitin palmitol transferaz 1a (CPT1a), hidroksimetilglutaril-CoA sentaz 2 (HMGCS2)'dir.

- ACOX1: yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonunda,
- CPT1a: yağ asitlerinin dış mitokondri membranından geçişinde,
- HMGCS2: keton cisimlerinin sentezinde katalizör görevi görmektedir.

FGF-21 özellikle CPT1a ve HMGCS2 enzim seviyelerini posttranskripsiyonel mekanizmayla artırarak ketogenezi uyarmaktadır.

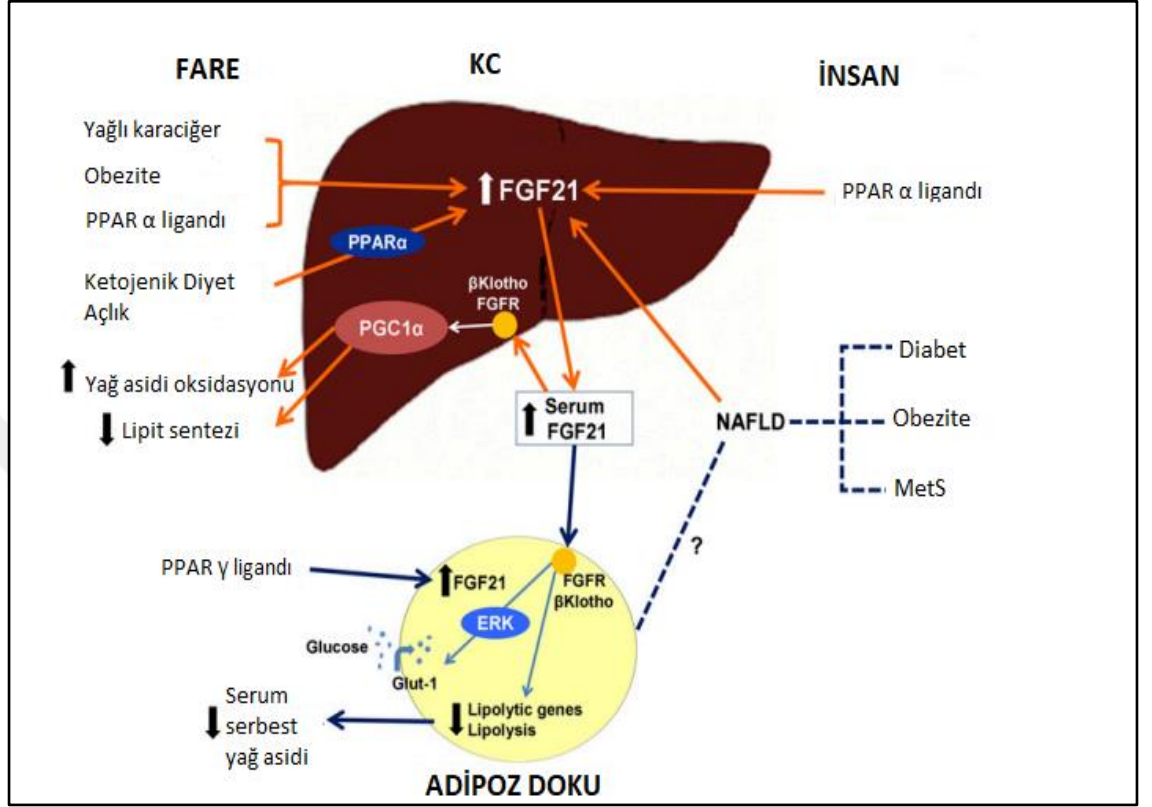
FGF-21-FGFR- β -klotho kompleksi BYD'de MAP kinaz fosforilasyonunu indükleyerek etki gösterir. Bu etkileşim GLUT-1 mRNA'sının ekspresyonunu uyarır ve PPAR γ (açlık ve yeniden besleme rejimleri ile uyarılır)'ya bağımlı olarak glukoz kullanımında artışa neden olur.

2.7.3. FGF-21'in Etkileri

FGF-21'in metabolizmayı düzenleyici etkileri ilk kez 2005 yılında Kharitonov ve ark. tarafından gösterilmiştir (103). Fare adipositleri ve primer insan adiposit hücre kültürlerinde GLUT-1 transkripsiyonunu upregüle ederek glukoz alımını arttırdığını göstermişlerdir. Bu değişikliklerin yalnızca yağ dokuda olduğu böbrek, beyin, kas ve karaciğerde olmadığı bulunmuştur.

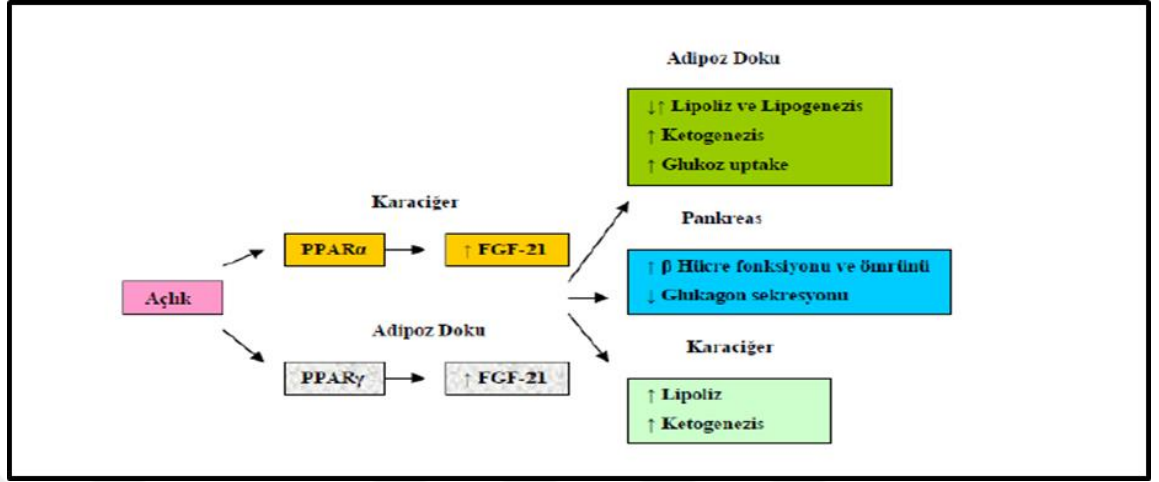
Çeşitli murin diyabet modellerinde (ob-ob fareler, db-db fareler ve Zucker diyabetik yağ fareleri) 7 gün boyunca günlük FGF-21 enjeksiyonları, plazma glukozu, TG'ler ve insülin seviyelerini azaltmıştır (103). FGF-21'in bu etkisi insülin bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Glukoz geri alım analizinde FGF-21 ve insülin arasında belirgin bir etkileşim olmadığı ancak insülinle birlikte uygulandığında insülin aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Bu fonksiyonundan dolayı diyabetin tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir protein olarak görülmüştür. Ayrıca FGF-21 etkisini gen ekspresyonu düzeyinde gerçekleştirdiğinden, kan glukoz seviyesini düşürücü etkisi insülin kadar hızlı değildir (103).

2007 yılında fare modellerinde yapılan başka bir araştırmada PPAR α aracılı bir mekanizma ile uzamış açlık sonrası FGF-21 mRNA'sının fare karaciğerinde önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Benzer etki ketojenik diyet ve hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan PPAR α agonisti fibratların verilmesi sonrasında da görülmüştür (101, 104). Farelerde FGF-21'in hepatik ekspresyonu ve kandaki seviyeleri, açlık (12-24 saat) ve ketojenik diyet ile güçlü bir şekilde uyarılır ve tekrar beslenmeyle hızlı bir şekilde baskılanır. Karaciğerde FGF-21 ekspresyonu beslenme durumunda oldukça düşüktür. FGF-21 karaciğerde açlık durumunda üretilir adipoz dokuya geçer, lipolizi uyararak (kısa süreli açlıklarda lipolizi inhibe eder) yağ asitlerinden keton cisimlerinin oluşmasını sağlar (104). (Şekil 11, şekil 12)



Şekil 11. Farelerde ve insanlarda FGF-21 fizyolojisi (105).

Zayıf ratlarda, uzamış açlık durumunda karaciğerdeki FGF-21 ekspresyonunun güçlü bir şekilde uyarıldığı saptanmıştır. FGF-21 hepatik glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu, ketogenezi uyarır ve büyüme hormon sinyal inhibisyonu yapar. Böylece somatik büyümeyi inhibe ederek ve farelerde kış uykusu hali oluşturur. Bu şekilde FGF-21 açlığa adaptasyonda koordinatör rol üstlenir. FGF-21'in aşırı eksprese edildiği farelerde, uzun süreli bir açlık sırasında ana enerji kaynakları haline gelen artmış karaciğer ketogenezi ve BYD lipolizisi görülür. Bu da enerji kullanımının düzenlenmesinde oldukça önemlidir (106). Ayrıca FGF-21'in bazal metabolizma hızını ve vücut sıcaklığını düşürmesi, açlığa nöral adaptasyon geliştirilmesinde görevli olduğunu göstermiştir (85). Açlığa adaptasyon sürecinde FGF-21'in çeşitli dokulardaki etkileri Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Açlıkta FGF21'in adipoz doku, karaciğer ve pankreastaki metabolik etkileri (98).

Diabetik Rhesus maymunlarında yapılan farmakolojik bir çalışmada, FGF-21 uygulamasının insülin duyarlılığını artırdığı, plazma TG, glukoz düzeylerini azalttığı, enerji tüketimini uyardığı ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FGF-21 LDL-K düzeyini azaltmış, HDL-K düzeyini artırmıştır. En önemlisi ise hipoglisemiye neden olmamıştır (107).

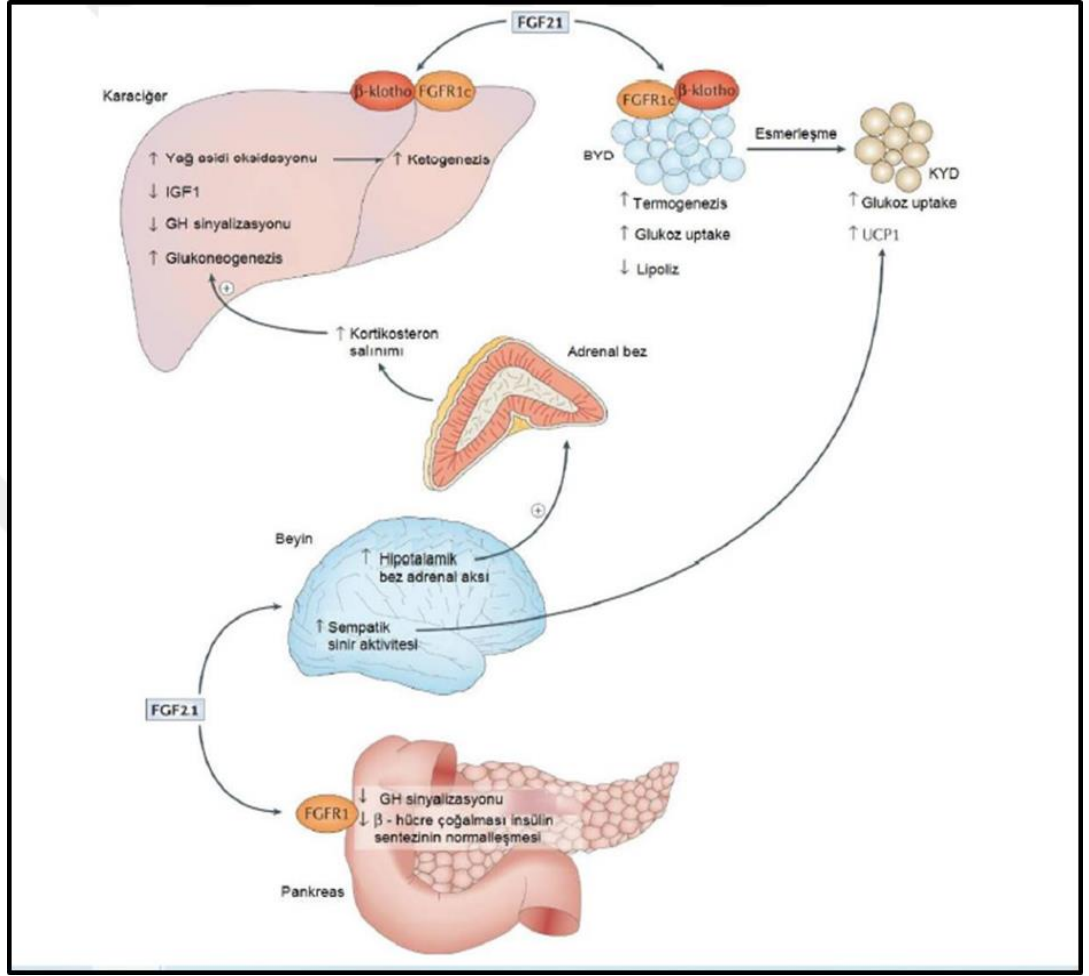
Diyetle obezleştirilmiş farelerde obezitenin FGF-21 direncine bağlı olduğu ve FGF-21 mRNA ekspresyonunun karaciğer ve BYD'de arttığı gösterilmiştir (108). Yüksek yağlı diyetle obezleştirilmiş ob-ob farelere 2 hafta boyunca FGF-21 uygulanması yağların yakılmasını ve enerji tüketimini uyararak, vücut ağırlığını %20 oranında azaltmıştır. Ayrıca plazma glukoz, insülin, lipid ve TG düzeyleri azalmış, hepatik ve periferik insülin duyarlılığını artırmıştır (103, 109, 110).

FGF-21 pankreas adacık hücrelerinde, insülin sentezinin düzenlenmesine katkıda bulunur, beta hücre proliferasyonunu inhibe eder (102). FGF-21'in, insülin mRNA sentezini uyardığı, insülin miktarını artırdığı ancak salınımını etkilemediği saptanmıştır. İnsülin üzerine etkileri dışında rat adacık hücre kültürlerinde glukagon sekresyonunu azaltmıştır (103). Pankreas üzerindeki bir diğer etkisi, beta hücre fonksiyonunu korumasıdır. Normal rat pankreatik adacıkları üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen, diyabetik adacıklardan insülin sekresyonunu artırır

ve beta hücrelerini apoptozdan korur. Ayrıca serum glukoz ve TG seviyelerini düşürerek, glikolipotoksisiteyi azaltarak pankreas üzerinde olumlu etkilere neden olur (Şekil 13). Diyabetik farelerin FGF-21 ile uzun dönem tedavisinin beta hücre miktarını ve fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (111). Böylece rekombinant FGF-21 diabet tedavisi için umut vadetmektedir.

FGF-21, hipotalamo-hipofizo-adrenal aksı uyararak kortikosteron salınımını ile hepatik glukoneogeneze yol açar (112). Obez farelerde yapılan bir çalışmada, FGF-21'in, kortikotropin salınım faktörünü uyardığını ve bunun da KYD'de lipoliz ve glukoz alımını uyardığı gösterilmiştir. Böylece deneyin yapıldığı ratlarda insülin duyarlılığı artmış, kilo kaybı gelişmiştir (113). FGF-21, karaciğerde büyüme hormonu sinyalizasyonu inhibe ederken, ketogenezi destekler. Ayrıca sempatik sinir aktivitesinin artırılması yoluyla yağ dokusuna sinyal göndererek lipolizi ve glukoz alımını uyarır (102).

FGF-21, hepatik glukoz salınımını azaltarak, BYD'nin KYD'ye dönüşümü ve kan glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmasına katkı sağlar (110, 114). BYD'de lipolizi azaltır, termogenezi artırır. Hem BYD'de hem de KYD'de glukoz alımını arttırıp BYD esmerleşmesini sağlayan bir adipokin gibi çalışır (Şekil 13).



Şekil 13:FGF-21'in plörotropi* metabolik etkileri.

* Bir genin birden fazla fenotipik etkiye sahip olması (102)

Özetle FGF21'in açlık ve ketojenik diyetle metabolik adaptasyonda, glikoneogenez, ketogenez ve yağ asidi oksidasyonunda önemli rolleri vardır. Ayrıca adipoz dokuda lipid metabolizması, beyinde sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, termogenez ve beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesinde rol oynamaktadır.

2.7.4. FGF-21 ve İnsandaki Etkileri

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda FGF-21'in önemli metabolik görevlerinin olduğunun tespit edilmesi araştırmacıları insan çalışmalarına yönlendirmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar FGF-21 fizyolojisinin profilini netleştirmiştir.

Ketotik bir diyet, farelerde (101) FGF-21 ekspresyonunu indüklemesine rağmen, ketogenez insanlarda FGF-21 düzeyini artırmaz, ancak 7 günden (115) uzun süreli açlıktan sonra artmaktadır. Açlık sırasında karaciğer ve yağ dokusunda FGF-21 ekspresyonu meydana gelebilir, ancak bu dokular spesifik olarak incelenmemiştir. İnsanlarda FGF-21 indüksiyonu fruktozun akut alımı ile gerçekleşmektedir (10) .

FGF-21 ekspresyonu insanlarda PPAR α agonistleri tarafından indüklenir (115). PPAR α agonisti olan fenofibrat tedavisi ile düzeyinin arttığı saptanmıştır. Bu veriler karaciğerde PPAR α bağımlı bir mekanizma ile uyarıldığı tezini destekler.

Birkaç çalışma ekzojen FGF-21'in kilo kaybı ve hepatik TG düzeylerinin azaltılması olmak üzere yararlı metabolik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Paradoksal olarak obezite, büyük olasılıkla artan yağlı karaciğerin bir sonucu olarak, hem farelerde hem de insanlarda serum FGF-21'i artırır. Dolaşımda seviyelerindeki bu belirgin artış, obezitede FGF-21'e dirençli bir durum oluştuğunu düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, akut açlık FGF-21 seviyelerini arttırsa da, anoreksiya nevroza gibi kronik yetersiz beslenmenin olduğu kişilerde seviyeleri önemli ölçüde azalır (116).

Artmış serum FGF-21 düzeyleri erişkinlerde anormal glukoz metabolizması ve insülin direnci ile ilişkilidir. FGF-21 düzeylerinin obezite, Tip 2 DM ve IGT gibi insüline dirençli durumlarda arttığı saptanmıştır.

FGF-21, iskelet kası üzerine direkt etki ile glukoz alımını artırır ve glukoz homeostazında yararlı etkileri bulunmaktadır (117). Çalışmalarda insan adipositlerinde lipolizi inhibe ettiği gösterilmiştir, bu antilipolitik etkinin FGF-21in insanda insülin duyarlılığını artıran mekanizması olduğu düşünülmüştür (118). Aksine farelerde yapılan çalışmalarda lipolizi indüklediği gösterilmiştir.

Mitokondriyal miyopatilerde serum FGF-21 seviyelerinin çok yüksek olması hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Mitokondriyal miyopati spektrumunda seviyeleri önemli ölçüde değişme eğilimindedir. Bu yüzden FGF-21 hastalığı iyi predikte etsede hastalığın tanısında veya izlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı konusu belirsizdir (10).

Özetle enerji homeostazını düzenleyen peptit hormon olan FGF-21'in düzeyi çeşitli hastalıklarda değişmektedir (Tablo 7). Yapılan çalışmalarda; obezite (119), tip 2 DM (120), IGT, gestasyonel DM (121), NASH (122), hipertrigliseridemi ve multipl skleroz gibi insülin direncinin olduğu durumlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hayvanlarda faydalı birçok metabolik etkinliği olmasına karşın, obezite, tip 2 DM, IGT, NASH ve MetS'de düzeylerinin artması paradoksal gibi görünmektedir. Bu durumlar yüksek insülin ve insülin direnci (HOMA-İR) ile ilişkili bulunmuş, bu nedenle bu hastalarda bozulmuş FGF-21 sinyalleri ve FGF-21 direnci olabileceği düşünülmüştür (119). Dolayısıyla bu artışın vücudu olumsuz metabolik koşullardan korumaya yönelik olduğu ileri sürülebilir.

Tablo 7. FGF-21'in çeşitli hastalıklardaki düzeyi

FGF21	FİZYOLOJİK YOL	HASTALIKLARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER	
	↑Kc yağ asit oksidasyonu ↑Ketogenezis ↑Glukoneogenez ↑Termogenez ↑BYD esmerleşmesi ↑Kilo Kaybı ↑GH Direnci	MetS Tip 2 DM IGT GDM NASH Obezite KAH Multipl Skleroz Mitokondriyal Myopatiler	ARTAR
		Anoreksiya Nervoza	AZALIR

Birçok faktör ve bu faktörlerin insanlarda serum FGF21'in düzenlenmesi üzerine etkileri Tablo 8 'de özetlenmiştir.

Tablo 8. İnsanlarda FGF-21'in düzenlenmesi (10).

	Serum düzeyleri	Kaynak Doku
Obesite	↑↑	Kc ve yağ
NASH	↑↑	Kc
Mitokondriyal Myopati	↑↑ ↑↑	Kas
Egzersiz	↑	Kc
Fruktoz	↑↑↑	Kc
Ketojenik Diyet	↔	Belli değil
Lipit İnfüzyonu	↑	Kc
Bir gecelik açlık	↔	Belli değil
72 saatlik açlık	↓	Belli değil
Glukagon	↑	Kc
İnsülin	↑	Kas
Soğuğa maruziyet	↑	Yağ

2.7.5. İlaç Olarak FGF21

FGF-21'in farmakolojik uygulanması, farelerin ve primatların metabolik profilini geliştirir, bu da FGF-21'i obezite, diyabet ve yağlı karaciğer hastalığı gibi komplikasyonların tedavisi için son derece çekici bir aday haline getirir (10).

FGF-21 analogları kullanılarak yapılan klinik çalışmalar, bu yolun obezite ve diyabet tedavisinde terapötik potansiyelini göstermiştir. FGF-21 analoglarından faz 2 klinik deneylere ulaşan ilk iki preperat LY2405319 ve PF05231023'dür (102, 107).

Tip 2 DM'li obez bireylerde bir FGF21 analogu LY2405319'un etkilerini ilk kez bildiren çalışmada 28 gün boyunca ilaç uygulanması, vücut ağırlığının azalmasına, lipit profillerinin iyileşmesine (LDL-K'yı azalttığı, HDL-K arttırdığı), açlık insülin ve glukoz düzeylerinin düşmesine neden olmuştur (123). Tüm bu olumlu cevaplar MetS'li ve diyabetik hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olayları önlemek için FGF-21 tedavisinin iyi bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Müteakip bir klinik çalışmada, tip 2 DM'li kişilerde FGF-21 analog PF05231023 kullanılmış, ilaç vücut ağırlığını, plazma kolesterol ve lipit seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bununla birlikte, önceki çalışmanın aksine, PF05231023'ün plazma insülin veya glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (124).

FGF-21, glukoz, lipit ve enerji homeostazisini normalleştirdiğinden, farmakolojik preperatları, obezite, diyabet, dislipidemi ve MetS tedavisi için potansiyel ilaçlar olarak önerilmiştir (107). Seviyelerinin MetS komponentleri olan bireylerde yükseldiği bilinmesine rağmen, FGF-21 preperatlarının terapötik bir yaklaşım olarak uygulanması çelişkili görünmektedir. Ancak MetS'de artışının metabolizmanın koruyucu bir tepkisi olduğuna dair görüşler oldukça fazladır.

Farmakojolik preperatlarla ratlarda yapılan çalışmalar, büyüme hormonu eksenini etkilemesi, kas atrofisi yapması, kemik mineral yoğunluğunu azaltması, plazma kortikosteron seviyelerini artırması gibi potansiyel yan etkileri ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır. Yarı ömrünün kısa, biyoyararlanımının düşük olması klinik kullanıma olumsuz yönde yansımaktadır. Bu dezavantajlarına rağmen FGF-21'in potansiyel olumlu etkileri, terapötik kullanımıyla ilgili araştırmaların sürmesini sağlamaktadır.

2.8. Metabolik Sendrom ve FGF-21

MetS, bozulmuş glukoz regülasyonu, abdominal obezite, dislipidemi ve yüksek tansiyonu içermekte, dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık dörtte birinin MetS'den muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (103). FGF-21, glukoz homeostazı ve lipit metabolizması üzerinde çok sayıda olumlu etkisi olan önemli bir metabolik düzenleyicidir. Serum FGF-21 seviyesi, MetS erken tanımlanması için potansiyel bir belirteç olarak gösterilmektedir.

Zhang ve ark. (119) ATP III tanı kriterleri ile MetS tanısı almış bir grup hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada FGF-21 düzeyinin obezite parametreleri olan VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı ve yağ oranı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. FGF-21 düzeyi vücut ağırlığı ve adiposite ile korele bulunmuştur.

İnsan çalışmalarında dislipidemi, KAH, NASH ve polikistik over sendromu gibi insüline dirençli durumlara sahip obez katılımcılarda yüksek serum FGF-21 seviyeleri gözlenmiştir (119, 125). Çalışmalar dolaşımdaki FGF-21 seviyeleri ile insülin direnci, obezite, tip 2 DM, IGT ve dislipidemi dahil MetS bileşenleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (115, 119). Glukoz, lipit metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde çok sayıda olumlu FGF-21 etkisi bildirildiğinden, MetS ve tip 2 DM patofizyolojisini etkileyen bir biyobelirteç olabilir (125).

Serum FGF-21 seviyeleri MetS ve HT ile yakından ilişkilidir (119). Özellikle, nükleus tractus solitarii (NTS) ve nodoz ganglionundan (NG) oluşan baroreseptör refleks afferent yolu, kan basıncı modülasyonunda önemli bir rol oynar (126). β -klothonun, NTS ve NG üzerinde önemli ölçüde eksprese edildiği ve FGF-21'in kan beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir. Çalışmada yüksek fruktozla MetS ve HT oluşturulan ratlarda 3 hafta uygulanan FGF-21'in kan basıncı regülasyonu ve barorefleks duyarlılığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yüksek fruktoz almış ratlarda bozulmuş BRS, hiperinsülinemi ve HT

gösterilmiştir. Üç haftalık intraperitoneal rhFGF21 infüzyonu ratlarda kan basıncını azaltmış ve FGF-21'in BRS üzerindeki yararlı etkileri ortaya konmuştur (127). Barorefleks fonksiyonundaki bozuklukların, MetS ve obezite ile ilişkili HT'ye yol açabildiği (128), FGF-21 reseptör ekspresyonlarının NTS ve NG'de değiştiği ve FGF-21 direnci olduğu (129) diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.

2.9. Fruktoz ve FGF 21

İnsanlarda ne ketojenik diyet nede kısa süreli açlık FGF-21 düzeylerini artırmazken fruktoz alımı akut ve hızlı bir şekilde FGF-21 düzeylerini artırır (10). Son çalışmalar farelerde FGF-21'in karbohidrat tüketimine de yanıt verdiğini ve karbohidrat metabolizması ürünleri tarafından aktive edilen ChREBP tarafından düzenlendiğini göstermektedir (130). ChREBP, karaciğer dahil anahtar metabolik dokularda yüksek oranda eksprese edilen glikolitik ve lipojenik genlerin ana transkripsiyon regülatörüdür. ChREBP, karbohidrat metabolizması ürünleri tarafından aktive edilir ve hepatik FGF-21'in in vitro ve hayvan modellerinde ekspresyonunu uyarır. Dushay ve ark. (131), (2010) fruktozun hepatik ChREBP'yi glukozdan daha sağlam bir şekilde aktive edebileceğini göstermiştir. Ancak fruktozun ve daha az derecede glukozun dolaşan FGF-21 seviyelerini arttırdığı mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır.

Dushay ve ark. (132) müteakip çalışmalarında (2015) fruktoz alımı ve FGF-21 arasındaki ilişkiyi daha yakından araştırmışlardır. Çalışmada insanlara 75 g oral fruktoz verildiğinde, 2 saat içinde serum FGF-21 seviyelerinde güçlü bir artış gözlemlenmiş ve ardından seviyeler başlangıç seviyesine dönmüştür. Normal bireylerde artış 2 ila 10 kat arasındayken MetS'li bireylerde daha önceki çalışmada da bildirildiği gibi FGF-21'in temel seviyeleri normal bireylerden 4 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca fruktoz alımıyla MetS'li bireylerde FGF-21'de 2. saatte 4 kat artış olduğu görülmüştür. Glukoz alımının ise FGF-21'i hemen uyarmadığı; az derecedeki yükselmenin 1. saatte düştüğü görülmüştür. İlginç bir şekilde, glukoz alımından 4 saat sonra dolaşımdaki FGF-21

seviyelerinde bir artış görülmüştür (az ancak kademeli artış), bu da glukoz alımı sonrası insülin veya glukagon düzeylerindeki değişikliğe bağlanmıştır. Glukoz ve fruktoz kalorik açıdan aynı olmasına rağmen farklı metabolize edilirler. Oral fruktozun yaklaşık %90'ı karaciğerde ilk geçiş eliminasyona uğrar. Buna karşılık, oral glukozun sadece küçük bir kısmı karaciğer tarafından alınır ve glukozun büyük çoğunluğu periferik dokularda metabolize edilir. Böylece fruktozun glukozla göre karaciğer üzerindeki karbohidrat yükü ve ChREBP'yi aktivasyonu daha fazladır. Bu farklılıklar glukoz ve fruktozun hepatik lipogenez ve diğer metabolik süreçler üzerindeki etkilerine de katkıda bulunmaktadır. Fruktoz ve glukozun dinamik FGF-21 yanıtı üzerindeki etkilerinin belirgin şekilde farklı olmasını açıklayan bir hipotezde budur.

Sonuç olarak araştırmacılar, insanlarda fruktoz alımına karşı “fruktoz tolerans testi” oluşturabilecek akut hormonal cevabı değerlendirmek için FGF-21'i ölçülebilir bir biyobelirteç olarak tanımlamışlardır. İnsanlarda fruktoza akut tepki olarak FGF-21'in metabolik düzenleyici olabileceğini söylemişlerdir.

2.10. Egzersiz ve FGF-21

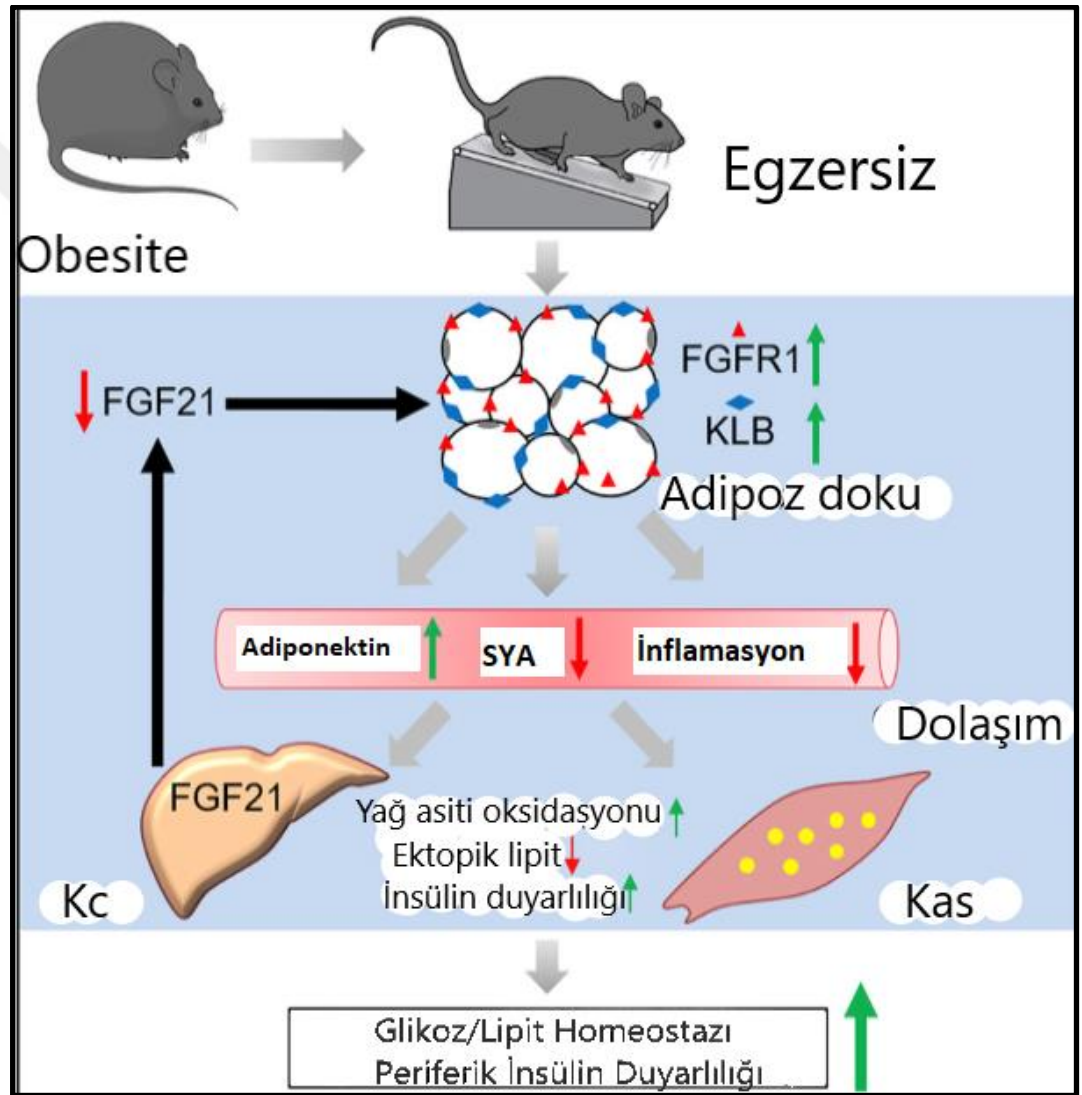
Düzenli egzersiz, iskelet kası, yağ dokusu, beyin ve kalp dahil olmak üzere çoklu organların metabolizma modülasyonu ve obezite ile ilgili kardiyometabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için çok önemlidir. Egzersiz metabolik hastalıkları önleyerek ölüm riskini azaltır ve kronik hastalıklara karşı korur. Aerobik egzersizin HT, hiperlipidemi ve bozulmuş glukoz homeostazı gibi KVH risk faktörlerini azalttığı kanıtlanmıştır (97).

İskelet kasının, vücudun metabolik fonksiyonunu değiştirmek için periferik dokular üzerinde etkili olan çeşitli faktörleri salgılayan bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Bu faktörler myokininler olarak adlandırılır. Önemli myokininlerin başlıcaları IL-6, IL-15, FGF21, BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ve irisindir.

Özellikle obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklarda yağ dokusu, ateroskleroz ve insülin direnci gibi patolojik süreçleri destekleyen proenflamatuar adipokinler salgılar. Bununla birlikte, egzersize bağlı miyokinler adipokinlerin etkisini dengeleyebilir, azaltabilir. Yağ dokusunda, egzersiz lipit içeriğini ve iltihabı azaltır, esmerleşmeyi, termojenezi, adipokin üretimini düzenler. Egzersizi takiben kas kasılmasına yanıt olarak, kas lifleri IL-15, FGF-21 ve irisin gibi miyokinleri eksprese eder ve bunlar kas veya hedef organlar içinde lokal olarak etki ederler. Bu miyokinlerin, glukoz homeostazını ve BYD'nin kahverengileşmesini sağlayarak kardiyometabolik faydaları indüklediği bildirilmiştir (10).

Son çalışmalar FGF-21'in egzersizden sonra yükseldiğini göstermiştir. Bir çalışmada sağlıklı insanlarda seviyeleri 2 haftalık haftada 5 gün koşu bandı egzersizinden sonra artmıştır (133). Sonuçlar 2 haftalık fiziksel aktiviteden sonra önemli ölçüde arttığını, ancak tek bir egzersizden sonra hiçbir değişiklik olmadığını göstermiştir. FGF-21'deki artış ile serum serbest yağ asitleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Tek bir yoğun egzersizin FGF-21 serum seviyelerini değiştirememesinin nedeni egzersize bağlı artmış insüline bağlanmıştır. İnsülin lipolizi inhibe eder ve egzersizin FGF-21 sekresyonunu (yani artmış SYA seviyelerini) uyardığı ana mekanizmayı bloke eder. Akut egzersizin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada 30 dakika treadmill (koşu bandı) koşusu yapan sağlıklı bireylerin serum FGF-21 seviyelerinde koşudan 1 saat sonra 2-3 kat artış olduğu saptanmış ve farelerde aynı şekilde egzersizin karaciğerde FGF-21 ekspresyonunu artırdığı ve buna bağlı olarak serum seviyelerini artırdığı bulunmuştur (134). FGF-21'deki artışa, serbest yağ asidi ve gliserol salınmasına yol açan lipolitik yanıtta bir artış eşlik etmiştir. Bu çalışmaların ortak verileri, yüksek yoğunluklu bir egzersizden sonra artmış serum FGF-21 seviyelerinin artmış lipoliz ve azalmış glukoz seviyelerine yol açtığını göstermektedir (133, 134). Bununla birlikte FGF-21 artışının sadece adrenerejik aktivasyonu indükleyebilen kronik bir uyarandan sonra (133) ve akut olarak gerçekleştiği (134) sonuçlarına varılmıştır.

Egzersiz, insülin etkisini artırarak ve AMPK yollarını aktive ederek glukoz kullanımını sağlamaktadır, kas hücresi yüzeyine GLUT-4 translokasyonuna ve glukoz alımına neden olmaktadır (67). Egzersize FGF-21 yanıtı, sağlıklı ve obez bireylerde lipid ve karbohidrat kullanımında artan fiziksel aktivitenin faydalı etkilerine dahil olmaktadır.



Şekil 14. Egzersizin metabolizma üzerine etkileri (135).

İnsanda serum FGF-21'deki artış, lipolizin inhibisyonu yoluyla SYA'ların seviyesini azaltmayı amaçlayabilir (118). Ek olarak, hem kronik egzersiz hem de FGF-21, glikoneogenez, yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez ile sonuçlanan transkripsiyonel koaktivatör protein, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama, koaktivatör protein 1 alfa (PGC-1 α) ekspresyonunu indükler (106). Bu eylemler serum SYA düzeylerini düşürür, karaciğer ve kasta lipidlerin ektopik birikmesine karşı koruma sağlar. (Şekil 14) Böylece obezite, MetS ve İGT olan hastalardaki metabolik komplikasyonların patogenezinde önemli bir rol oynayan lipotoksisiteye karşı korunmuş olunur. Muhtemelen, FGF-21'in artışı, artmış SYA plazma seviyeleri ve lipotoksisitenin kronik maruziyetine karşı koymak için bir mekanizmadır. Egzersiz FGF-21'i artırarak bu telafi edici yolu güçlendirir, komplikasyonların önlenmesini ve tedavisini sağlayabilir.

2.11. Peroksizom Proliferatör Aktive Receptör Gamma Koaktivatör-1 alfa (PGC1- α)

Gen düzenlenmesi, birden fazla adım içeren ve çok sayıda farklı protein kompleksi gerektiren oldukça düzenli bir süreçtir. Transkripsiyon faktörleri, aktivasyon için, indükledikten sonra hedef genlerinin promotörü veya artırıcı bölgelerindeki spesifik DNA dizilerine bağlanır. Eş zamanlı olarak veya bazı durumlarda müteakip olarak, büyük protein kompleksleri transkripsiyon faktörüne dahil edilir ve kromatin yapısının açılmasını ve transkripsiyonun başlatılmasını kolaylaştırır (12).

Koaktivatörler, transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek transkripsiyon hızını artıran, ancak DNA'ya sekans spesifik bir şekilde bağlanmayan bir protein veya protein kompleksidir. Koaktivatörler çoğu zaman multiprotein kompleksleri olarak işlev görürler. Bunlar, histonların asetiltransferaz aktivitesi veya metilasyon ile modifikasyonlarını, fosforilasyonlarını, kromatinin ATP'ye bağımlı bir şekilde çözülmesini ve yeniden modellenmesini sağlarlar. Aynı zamanda, koaktivatör kompleksleri ile ilişkili

ilave enzimatik aktivitelerin keşfedilmesi de büyük olasılıkla gerçekleşecektir (136).

Metabolik yolların koaktivatör kontrolünün en iyi çalışılan örneklerinden biri, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör koaktivatör 1 (PGC-1) ailesidir. Bu aile, organizmada çeşitli fizyolojik ve diyet koşullarının enerji taleplerini karşılamak üzere oluşan, indüklenebilir transkripsiyon faktörlerinin düzenleyicileridir. PGC-1 koaktivatör ailesinin 3 üyesi bulunur. Bunlar PGC-1 α , PGC-1 β , ve PGC-1 ilişkili koaktivatör (PRC)'dir. Bunlar önemli mitokondriyal metabolizma düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Bu koaktivatörler hücrel biyolojik cevaplara ve hücredeki çeşitli fizyolojik uyarılara değişen enerji ihtiyacına göre yanıt vermektedir. Bu yanıtlar mitokondriyal biyogenez, solunum sayısı ve hızının değişimleri ve substrat metabolizmasını içermektedir.

PPAR'lar (PPAR α , PPAR δ ve PPAR γ), hepsi PGC-1 α 'nın transkripsiyonel koaktivasyonuna ihtiyacı olan, büyük bir nükleer reseptör ailesinin üyeleridir. PPAR γ adipogenez ve farklılaşma için gereklidir (137). PPAR α ve PPAR δ yağ asidi oksidasyonu kontrolünde önemli rol oynar. Ek olarak, PPAR γ , diyabetik hastalarda insülin duyarlılığını arttırmak için yaygın olarak kullanılan tiazolidindion grubu ilaçların (TZD) hedefidir.

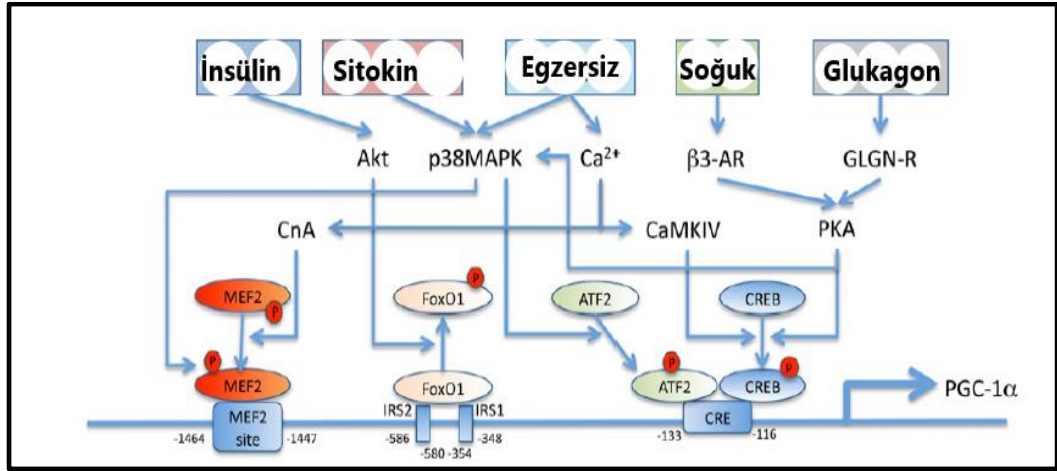
Transkripsiyonel koaktivatör PGC-1 α , termojenezde görevli ve mitokondri açısından zengin bir doku olan KYD'de PPAR γ ile fonksiyonel etkileşimi yoluyla tanımlanmıştır (138). Bundan sonra ilgili koaktivatörler, PGC-1 β ve PRC keşfedilmiştir. PGC-1 α ve tercihen PGC-1 β , mitokondriyal fonksiyonel kapasite ve hücrel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynadıkları kalp, iskelet kası ve BYD gibi oksidatif kapasitesi yüksek dokularda eksprese edilmektedir (138). PRC'nin ekspresyon paternleri ve biyolojik rolleri hakkında daha az şey bilinmektedir.

PGC-1 α hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi rol oynar. PGC-1 α başlangıçta PPAR γ 'nın bir koaktivatörü olarak tanımlanmış ve bu nedenle uyarlanabilir termojenezin kontrolünde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (138). Sonraki çalışmalar, PGC-1 α 'nın mitokondriyal biyogenezi (139), kasta glukoz alımını (140), karaciğerde hepatik glukoneogenezi düzenleyen çoklu genlerin ekspresyonunda rol oynadığını (141) ve iskelet kası lif tipi değişimi sağladığını göstermiştir (136, 142).

2.11.1. PGC-1 Gen İfadesi Düzenlenmesi

PGC-1 α promotöründe, transkripsiyon faktörleri olan miyosit arttırıcı faktör 2 (MEF2), Forkhead Box sınıfı O1 (FOXO1), aktive edici transkripsiyon faktörü 2 (ATF2) ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) için bağlanma yerleri vardır, hepsi PGC-1 α transkripsiyonunu arttırır.

Bu faktörler, sırayla, farklı sinyal yollarıyla modüle edilir: insülin, FOXO1'in sitoplazmik sekestrasyonuna ve inhibisyonuna yol açan Akt'ı aktive eder; sitokinler ve egzersiz, MEF2 ve ATF2'yi fosforile eden ve aktive eden p38 mitojenle aktifleştirilen protein kinazı (p38MAPK) aktive eder; egzersize bağlı açığa çıkan Ca²⁺ kalmodulin bağımlı protein kinaz IV (CaMKIV) ve kalsinörin A (CnA) yoluyla CREB ve MEF2 aracılı PGC-1 α transkripsiyonunu indükler; ve soğğun aktive ettiği β_3 -adrenerjik reseptörleri (β_3 -AR) kas ve KYD'de protein kinaz A (PKA) aracılı CREB aktivasyonuna yol açar. En iyi karakterize edilmiş PKA hedeflerinden biri CREB'dir (Şekil 15).



Şekil 15. PGC1- α transkripsiyonunun regülasyonu (143)

IRS, insülin yanıt dizisi; GLGN-R, glukagon reseptörü; P, fosfat; CRE, cAMP yanıt elemanı.

2.11.2. PGC-1 α ve Glukoz Metabolizması

Plazma glukoz homeostazının kontrolü, memelilerin hayatta kalması için yaşamsal önem arz eder ve böylece, glukoz seviyeleri beslenme durumuna ve hormonal sinyallere yanıt olarak sıkı bir şekilde düzenlenir. Merkezi sinir sistemi ve eritrositler esas olarak glukozu bağımlıdır. Kan glukoz seviyeleri, glukoz üretiminin ve periferik alımının hormonal modülasyonu ile kontrol edilir.

İnsülin, karaciğerde glukoneogenezi engellerken glikolizi ve glikojen sentezini artırır, iskelet kası ve BYD gibi periferik dokulara glukoz girişi ile plazma glukoz seviyesini azaltır. GLUT-4 insüline duyarlı bir glukoz taşıyıcı olup, özellikle, adipoz doku ve çizgili kasta (iskelet ve kalp) bulunur. Gelecekteki araştırmaların çok önemli bir alanı, şu anda çok az bilinen bir etkileşim olan glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde insülin ve PGC-1 α arasındaki etkileşimin açıklanmasıdır. PGC-1 α 'nın glukoz alımı ve metabolizması üzerindeki etkileri önemlidir, çünkü mitokondriyal oksidasyon oranlarının glukoz alımını etkileyebileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Gerçekten de, PGC-1 α 'nın iskelet kası hücrelerinde mitokondriyal solunum üzerindeki etkilerine eşzamanlı olarak, bu koaktivatör GLUT-4 gen ekspresyonunu indükler ve glukoz alımını

arttırabilir (140). Başka bir çalışmada kas hücre kültürlerinde GLUT-4'ün çok az veya hiç ekspresse edilmediği, PGC-1 α 'nın adenovirüs aracılı ekspresyonunun, GLUT-4 mRNA seviyelerini arttırarak glukoz alımını sağladığı gösterilmiştir (144). Şaşırtıcı bir şekilde başka bir çalışmada tersine, GLUT-4 ekspresyonunun bir kas selektif PGC-1 α transgenik fare modelinde azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca PGC-1 α artışı mitokondriyal biyogenez ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmıştır (145). Literatürdeki çelişkiler nedeniyle iskelet kası glukoz alımının düzenlenmesinde PGC-1 α 'nın rolünün belirlenmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

İnsülinin PGC-1 α 'nın ekspresyonu üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu gösteren bazı yayınlar vardır, yani PGC-1 α 'nın promotor aktivitesi insülin tarafından inhibe edilmiştir (141, 146). Bununla uyumlu olarak, insülin eksiklikleri gösteren hayvan modellerinde hepatik PGC-1 α ekspresyon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (141). Diğer yandan, PGC-1 α 'nın üzerinde insülinin baskılayıcı etkisini gösteren kanıtlar vardır. Bu etki transkripsiyon faktörü FOXO1 üzerinden gerçekleşir. İnsülin sinyal yolunun aktivasyonu, Akt'ı aktive ederek FOXO1'in fosforilasyonu ve çekirdeğe translokasyonunu inhibe eder ve degradasyona karşı duyarlılığını artırır. PGC-1 α , glukoneojenik genlerin promotor bölgelerine bağlanması için FOXO1'e ihtiyaç duyduğundan, insülinin bu etkisinin PGC-1 α üzerinde baskılayıcı bir etki olduğu gösterilmiştir (147).

2.11.3. PGC-1 α ve Hepatik Glukoneogenez

Normal şartlarda, beslenme ile, PGC-1 α karaciğerde çok düşük seviyelerde eksprese edilir (138). Bununla birlikte açlık, PGC-1 α ekspresyonunda güçlü bir artış sağlar, bu da hepatik glukoneogenezi ve yağ asidi oksidatif metabolizmasını uyarır (141, 146). Böylece beslenmeden açlığa geçiş, karaciğerde metabolik değişikliklerin besin yoksunluğuna karşı adaptasyon sağlamasına neden olur. Bu metabolik değişiklikler hepatik glukoneogenezin aktivasyonu, SYA oksidasyonu, keton cisimlerinin sentezi ve salgılanmasından oluşur.

Açlık sırasında PGC-1 α 'nın ekspresyonu, cAMP ve CREB'yi indükleyen glukagon ve katekolaminler tarafından aktive edilir. PGC-1 α daha sonra hepatik nükleer faktör-4 α (HNF4- α), FOXO1 gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerini koaktif eder. Bu transkripsiyon faktörleri, **fosfoenolpiruvat karboksikinaz** (PEPCK) ve **glukoz-6-fosfataz** (G-6-Pase) gibi anahtar glukoneojenik enzimleri kodlayan genlerin promotör bölgelerine bağlanır. Kas ve KYD'de olduğu gibi, açlığın ek olarak glukagon-cAMP-PKA eksenine ile karaciğerde p38 MAPK aktivasyonu sağlayarak PGC-1 α transkripsiyonunu arttırdığı ve glukoneogenezi indüklediği gösterilmiştir. Ek olarak, p38 MAPK'nin, karaciğerde PGC-1 α ekspresyonunun, serbest yağ asidi aracılığıyla aktivasyonu için gerekli olduğu ve bunun da glukoneojenik genleri arttırdığı gösterilmiştir (148).

Doku kültürü çalışmaları, hepatositlerde PGC-1 α 'nın aşırı ekspresyonunun, anahtar glukoneojenik genlerin ekspresyonunu sağlamak için yeterli olduğunu göstermiştir (141). Buna karşılık small interfering RNA ile PGC-1 α geninin baskılanması PEPCK ve G-6-Pase ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (149).

PGC-1 α 'nın hepatik glukoneogenezin kontrolündeki temel vazifesi, PGC-1 α eksik fare modelindeki çalışmalar ile daha da güçlendirilmiştir. PGC-1 α knockout farelerin bir suşu, azalmış glukoneojenik gen ekspresyonu ve hepatik glukoz üretimine yanıt olarak açlık hipoglisemisi sergilemiştir (150). Açlıktaki PGC-1 α yanıtı hepatik yağ asidi oksidasyonunda yer alan genlerin ekspresyonu ile sonuçlanan PPAR- α ekspresyonuna neden olur. Açlık süresi uzadıkça gelişen gen ekspresyon değişiklikleri, glukoz kullanımından yağ asidi oksidasyonuna kayarak yakıt kullanımında değişime neden olur böylece merkezi sinir sistemi tarafından kullanılmak üzere glukozun korunmasına katkıda bulunulur (141, 146).

2.11.4. PGC-1 α ve Tip 2 DM

Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan son çalışmalar, değişen PGC-1 α sinyalini glukoz intoleransı, insülin direnci ve diyabet ile ilişkilendirmektedir. Tip 2 DM patogeneğinde yer alan çok sayıda karmaşık genetik ve çevresel faktörler olmasına rağmen, yaşam tarzı ve yaş, hastalığı tetikleyen iki ana risk faktörüdür. Bununla birlikte son zamanlarda mitokondriyal disfonksiyonun insülin direnci ve Tip 2 DM patogeneğinde rol oynadığını gösteren artan kanıtlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, Tip 2 DM'li hastalarda hem mitokondriyal oksidatif enzimlerin hem de mitokondri Kompleks I'in aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir. Obezite ve mitokondriyal disfonksiyonun insülin direnci gelişimi için risk faktörleri olduğu gözlemlerine uygun olarak, obez bireylerin bozulmuş biyoenerjetik kapasite sergileyen daha küçük mitokondrilere sahip olduğu bildirilmiştir (151).

İnsülin direnci yaşla birlikte artar ve beraberinde mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda potansiyel olarak önemli bir kusur bulunmuştur. Genç kontrollere kıyasla yaşlı hastalarda yağ asidi oksidasyon hızında bir azalma olduğu görülmüştür (152). Bu durumda çeşitli dokularda TG birikimi gelişmektedir. Ayrıca, TG birikimi, iskelet kası ve karaciğerde insülin direncinin gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, spesifik bir mitokondriyal disfonksiyon, yani azalmış yağ asidi oksidasyonu, hem yaşlanmada hem de obezitede insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (152). Yapılan bir başka çalışmada TG'lerin pankreatik β hücrelerinde de biriktiği ve insülin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (153). Ayrıca, hücre içi TG'lerin birikimi, mitokondriyal disfonksiyona bağlı yağ asidi oksidasyon defekti sonucu oluşabilir. Sonuçta, insülin direncinin nedeni, Tip 2 diyabetin etiyolojisini anlamada önemli bir mekanizma olan TG'lerin birikmesinden ziyade mitokondriyal disfonksiyona bağlı gelişmektedir.

Mitokondriyal biyogenez ve yağ asidi metabolizmasında PGC-1 α 'nın temel rolleri düşünüldüğünde PGC-1 α ile insülin duyarlılığı ve Tip 2 diyabet arasında yakın bir ilişkinin olduğu düşünülebilir. Birçok PGC-1 α hedef geninin insan diyabet hastalarının kas dokusunda aşağı regüle edildiği gözlemi bu fikri daha da desteklemektedir (154, 155). Bu çalışmalar, PGC-1 α 'nın azalmış seviyelerinin veya kritik seviyedeki düşük aktivitesinin, insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini öngörmektedir. Önemli bir antidiyabetik ilaç sınıfı olan TZD'ler PGC-1 α 'nın aktivasyonu ile insülin duyarlılığını artırarak etki gösterir. TZD'lerin etkilerine, muhtemelen PGC-1 α 'nın mitokondriyal biyogenezi aktive etme ve mitokondriyal fonksiyonu artırma yeteneği aracılık eder.

PGC-1 α 'nın yağ asidi oksidatif metabolizmasını artırması, kasta yağ birikiminin azalmasına yol açmaktadır. Böylece TG azalması ile insülin duyarlılığı artırılabilir (152). Artmış insülin duyarlılığının bir sonucu, olarak dokular tarafından glukoz alımı artacak ve metabolik reaksiyonlar için gerekli enerji sağlanacaktır. Ayrıca PGC-1 α 'nın daha önce belirtildiği gibi, iskelet kasında insüline duyarlı GLUT-4 ekspresyonunu aktive ettiği bildirilmiştir (144). Tüm bu kanıtlar PGC-1 α 'nın insülin direncini ve Tip 2 DM'yi önlemedeki rolünü desteklemektedir. Bununla birlikte, PGC-1'lerin insülin duyarlılığı ve glukoz toleransının gelişimine fizyolojik katkısı, büyük ölçüde farklı dokulardaki karmaşık ve farklı rolleri nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Öyleki tip 2 DM'li hastaların kasında PGC-1 α ekspresyonundaki azalmanın aksine Tip 1 ve 2 DM'li fare karaciğer modellerinde ekspresyonun arttığı gösterilmiştir (136). Ayrıca, PGC-1 α 'nın karaciğerde insülin sinyal yolunu inhibe ettiği (149) farelerde β -hücresi enerji metabolizmasını ve insülin salımını baskıladığı gösterilmiştir (156). Artan karaciğer PGC-1 α ekspresyonunun karaciğerden glukoz çıkışını arttırması beklenmektedir ve PGC-1 α 'nın insülin salgılanması ve sinyali üzerindeki inhibe edici etkisiyle birleştiği bu kombine etkiler, hiperglisemik duruma ve diabet gelişimine katkıda bulunacaktır. PGC-1 α 'nın bu prodiyabetik etkisi, PGC-1 α - / - tüm vücutta silindiği transgenik fare modellerinde, yüksek

yağlı bir diyetle bile insüline duyarlılığının gösterilmesi ile daha da desteklenmiştir (142, 149).

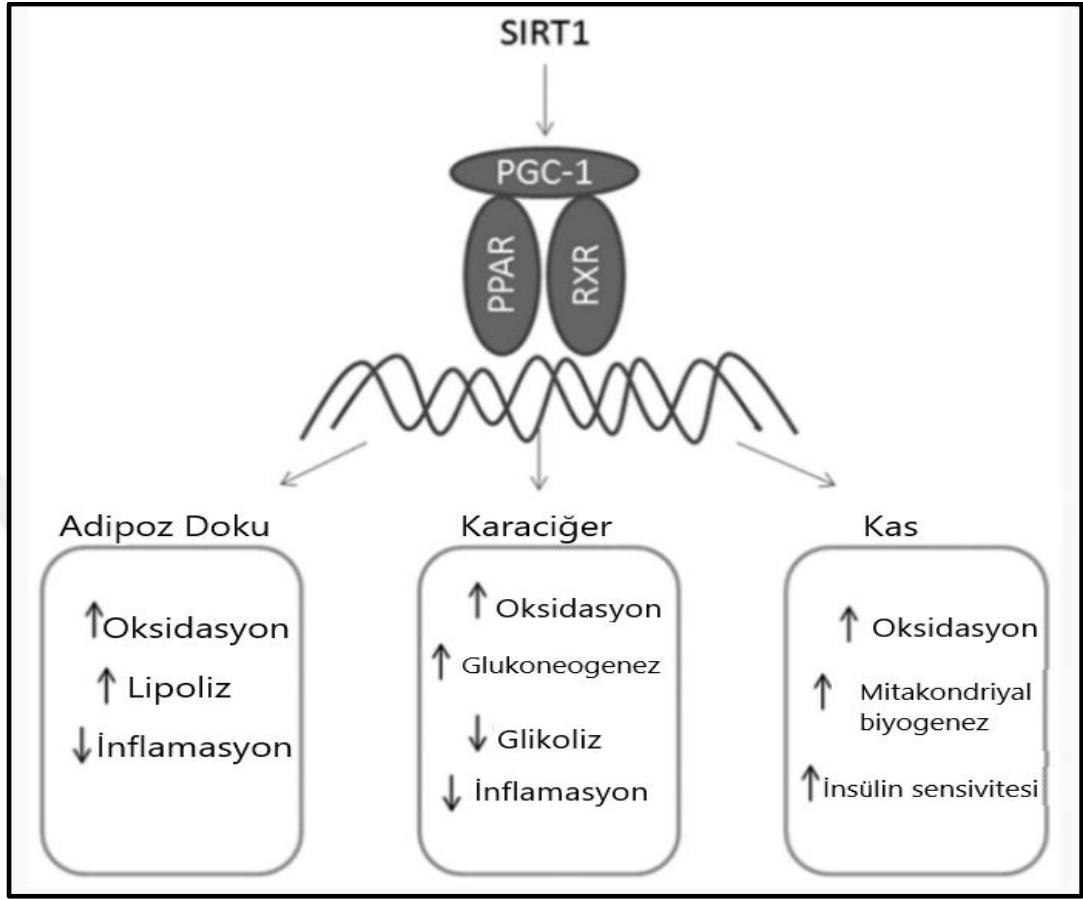
PGC-1 α 'nın farklı dokulardaki bu görünüşte paradoksal etkileri ilgi çekicidir. Bu dokular arasındaki etkileşimlerin altını çizen mekanizmalar şu anda bilinmemektedir ve daha fazla yoğun araştırmayı hak etmektedir.

2.11.5. PGC-1 α ve Metabolik Sendrom

MetS anormal adipokin üretimi ve bazı proenflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu ile kronik bir enflamatuar yanıtla ilişkili arteriyel hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, KVB ve abdominal obezitenin varlığını içerir.

Ayrıca, MetS'de yağ dokusunda meydana gelen değişiklikler, bir dizi transkripsiyon faktörünü aktive edebilen veya baskılayabilen ana işlevleri depolama düzenlemesi ve yağ asidi katabolizasyonu olan PPAR'ların salgılanmasına neden olmaktadır. PPAR'lar endojen veya sentetik ligandları ile aktive olunca PGC-1 α ve Sirtuin 1 (SIRT 1) ile koaktif olarak ara metabolizmaya dahil olan birçok geni kontrol ederler. Dolayısıyla bu transkripsiyon faktörleri ve koaktivatörleri MetS ve KVB komplikasyonlarını tedavi etmek için iyi hedeflerdir (Şekil 16).

PPAR'lar endojen yağ asitleri ve yağ asidi türevleri dahil bir ligand ile aktivasyon üzerine, RXR ailesinin üyeleriyle bir heterodimer oluşturur ve bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görürler. PPAR yollarının aktivasyonu, lipid sentezi ve oksidasyonu, glukoz alımı, inflamasyon ve immüno-regulator genlerin ekspresyonu üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir.



Şekil 16. Transkripsiyon faktörlerinin metabolik sendroma katılımı (157).

PPAR γ agonistleri için ana hedef adipositlerdir. PPAR γ adipojenizde adipositlerin farklılaşması ve fonksiyonunun düzenlenmesinde görev yapar. Ayrıca PPAR γ enflamatuar ve bağışıklık yanıtlarının önemli bir düzenleyicisidir. PPAR γ 'nın aktivasyonu, GLUT-1 ve 4 glukoz taşıyıcılarının hücre yüzeyine doğru ekspresyonu ve translokasyonu artırır (74). Bu aynı zamanda hepatik ve kas glukozunun yakalanmasını artırır, böylece glukozun plazma seviyeleri düşer. PPAR γ agonistleri, insülin duyarlılığını artırır, TNF- α ekspresyonunu azaltır ve adiponektin ekspresyonunu artırır. PPAR γ 'daki baskın mutasyonlar fonksiyon kaybına neden olabilir, bu da insülin direncinde artışa ve ciddi hipertansiyonun erken başlamasına neden olur (158).

Adiponektin yağ asiti oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırır. İskelet kası ve karaciğer üzerindeki bu insülin duyarlılaştırıcı etkiler, PPAR γ reseptörünün aktivasyonu nedeniyle adipokinlerin gen ekspresyonundaki değişiklikler ile kontrol edilir.

PPAR α , inflamasyon ve metabolizmaya katılan proteinlerin ve enzimlerin ekspresyonunu kontrol eden diğer transkripsiyon faktörüdür. PPAR α aktivatörleri dislipidemi tedavisinde kullanılır. TG'lerin plazma seviyelerini düşürür ve HDL-K'nın plazma seviyelerini arttırlar. PPAR α 'nın aktivasyonu, yağ dokusunda iltihabı önler.

PPAR α ve PPAR γ 'nın birlikte aktivasyonu, obezite kaynaklı insülin direncinin iyileşmesine neden olabilecek adiponektin ve adiponektin reseptörlerini artırır. Ayrıca iyi bir glisemik kontrol sağlanırken lipit profili de iyileştirilir.

PGC-1 α 'nın kastaki artmış ekspresyonunun sağlığa faydaları kas dokusunun kendisinden öteye diğer dokulara kadar geçmektedir. Transgenik PGC-1 α geni hafif yüksek olan farelerde yaşla ilişkili obezite ve diyabete direnç görülmüş ve yaşam sürelerine uzamıştır (159). Bu durum PGC-1 α 'nın etkisi ile iskelet kasından bazı faktörlerin salınıp diğer dokuları etkilediğini düşündürmektedir.

Özetle transkripsiyon faktörlerinin modülasyonunu sağlayan PGC-1 α PPAR'ların lipit, glukoz ve enerji homeostazı, inflamasyon ve kardiyovasküler olaylar da dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlerin ana düzenleyicileri olarak hizmet edebilmesi, onları bireysel risk faktörlerini tedavi etmek için, yeni farmakolojik araçların geliştirilmesi için ideal hedef haline getirmiştir.

2.11.6. PGC-1 α ve Egzersiz

Fiziksel aktiviteyi artırmak, birçok kronik hastalığın gelişimini etkili bir şekilde engeller. Egzersiz obezite, tip 2 DM, nörodejenerasyon, osteoporoz gibi

durumlar için mükemmel bir terapötik müdahaledir. Etkinlik açısından, egzersiz bu koşulların birçoğu için (örneğin, tip DM için) reçete edilen ilaçlar kadar faydalı olabilir. Fiziksel aktivite MetS'nin komponentleri olan diyabet ve KVV'da morbidite ve mortalite riskini azaltır. Ayrıca yeterli miktarda düzenli fiziksel aktivitenin, tip 2 DM ve MetS olan kişiler için etkili bir tedavi olduğu açıkça belirtilmiştir (160).

İskelet kasları, insülin etkisi ve glukoz metabolizması için ana dokulardan biridir. Düşük kas oksidatif kapasitesi oksidatif metabolizmayı bozar ve MetS riskini artırır. Oksidatif kapasiteyi arttıran egzersizin metabolik faydaları oldukça fazladır. PGC-1 α 'nın yakın zamanda kas fonksiyonunun egzersizle ilişkili çeşitli yönlerini düzenlediği gösterilmiştir. PGC-1 α 'nın fiziksel aktivitenin iskelet kası fizyolojisi üzerindeki bilinen yararlı etkilerinin çoğunun anahtar aracısı olduğu açıklanmıştır (12, 13).

PGC-1 α kas plastisitesini kontrol etmekte, geniş bir inflamatuvar yanıtı baskılayarak egzersizin faydalı etkilerine aracılık etmektedir. PGC-1 α kaslarda egzersizle indüklenmekte ve kaslarda egzersizin en iyi bilinen etkileri olan mitokondriyal biyogenez, anjiogenez ve lif tipi değişimine aracılık etmektedir (161). Tüm bunların sonucu olarak oksidatif kapasiteyi arttırarak MetS gelişiminide engellemektedir.

PGC-1 α 'nın kastaki artmış ekspresyonunun sağlığa faydaları kas dokusunun kendisinden öteye geçebilmektedir. Wenz ve ark. (159) transgenik PGC-1 α geni hafif yüksek olan farelerde yaşla ilişkili obezite ve diyabete direnç görüldüğünü ve kontrol farelerine göre yaşam sürelerinin uzadığını göstermişlerdir. Bu durum PGC1- α 'nın etkisiyle iskelet kasından bazı faktörlerin salınıp diğer dokuları olumlu olarak etkilediğini düşündürmektedir. Nitekim Boström ve ark. (162) yaptıkları çalışmada PGC-1 α 'nın kaslarda hedeflediği genleri ve salınımına sebep olduğu başlıca proteinleri göstermişlerdir: IL-15, vasküler endotelial büyüme faktörü- β gibi egzersizin faydalı etkilerine aracılık

eden myokinlerinler salgılanmaktadır. Bu myokinlerin kasa spesifik PGC-1 α delesyonlu farelerde azaldığını, egzersiz yapan farelerde bu myokinlerin mRNA'larının arttığını bulmuşlardır.

Sedanter yaşam iskelet kasındaki PGC-1 α ekspresyonunu azaltmakta, diğer birçok doku üzerinde olumsuz bir etkisi olan düşük seviyeli bir kronik enflamatuvar yanıtı ortaya çıkarmaktadır (161). KVH, kanser ve nörodejenerasyon dahil olmak üzere birçok hastalık, kronik inflamasyonla ilişkilidir. Birçok çalışmada, bu durumun neden sonuç ilişkisi gösterilmiştir. PGC-1 α gen ekspresyonunun egzersiz aracılı indüksiyonu yoluyla kastaki kronik inflamasyonun baskılanması, bu bozuklukların sıklığını ve şiddetini azaltır. Sonuç olarak sedanter yaşam ve azalmış iskelet kası PGC-1 α düzeylerinin olduğu bireylerde, önerilen egzersiz veya fiziksel aktiviteye katılan bireylere kıyasla hastalık geliştirme olasılığı daha fazladır.

Tüm bu veriler ışığında metabolik düzenlemeyi detayları ile yeniden düşündüğümüzde, patogenezinde obezite, insülin rezistansı ve oksidatif stresin rol aldığı MetS'de bozulmuş metabolik profil üzerinde egzersizin koruyucu ve tedavi edici etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Karbohidrat, yağ asiti ve enerji metabolizmasında FGF-21 ve PGC-1 α 'nın önemli roller üstlendiği ve bozulmuş metabolik süreçlerde yararlı etkilerinin olabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla MetS'de düzeylerinin araştırılması patogenez için kıymetli bilgiler verebilir. Yine FGF-21 ve PGC-1 α egzersizin MetS'deki iyileştirici etkilerine aracılık edebilir. Bu bağlamda çalışmamızda bu 2 proteinin MetS ve egzersizde değişimlerini karaciğer dokusunda gen ekspresyonu ve protein düzeyleri üzerinde inceledik. Amacımız egzersizin bu 2 proteine olan etkilerini değerlendirmek ve çalışma sonucunda elde edilen bulgular doğrultusunda MetS tedavisinde geliştirilmesi planlanan yeni ilaç ya da tedavi yaklaşımları ile ilgili yapılacak olan çalışmalara ışık tutmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan GÜET-18.032 kod numaralı onay alınmıştır. Çalışmalar, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hayvanlar ve Diyet

Çalışma için MetS oluşturulacak ratlar, GÜDAM 'dan 225 ± 10 g ağırlığında, toplam 24 adet yetişkin erkek Sprague-Dawley türü olarak temin edilmiştir. Ratlara 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyoduna uyularak, sıcaklığı $22-24^{\circ}\text{C}$, %50-55' lik bağıl nemde ayarlanmış bir ortamda bakılmıştır. 1 haftalık laboratuvara adaptasyon dönemini takiben deney hayvanları rastgele her grupta 6 adet olacak şekilde seçilmiştir. Hayvanların tümüne 10 hafta boyunca %88 kuru madde, %23 protein, %7 selüloz, %8 ham kül, %2 HCl'de çözülmeyen kül, %1,5 kalsiyum, %0,9 fosfor, %0,7 sodyum, %1 tuz, %0,3 metiyonin ve %1 lizin içeren standart sıçan yemi verilmiştir. İçecek su olarak tüm gruplara çeşme suyu verilmiş, ratların su ve yem tüketimine kısıtlama getirilmemiştir.

3.2. Kimyasallar

Çalışmada D-fruktoz ($\leq 99\%$) Merck (Darmstadt, Germany) marka olarak kullanılmış ve kullanılan diğer tüm kimyasallar Sigma veya Merck'ten temin edilmiştir.

3.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney hayvanları toplam 4 gruba ayrılmıştır. Her bir grupta 6 hayvan olup gruplar; kontrol, fruktoz, egzersiz, fruktoz+egzersiz, şeklinde ayrılmıştır.

- 1. Grup: Kontrol Grubu (n=6)

Kontrol grubu ratlarına ilk günden itibaren 10 hafta standart yem ve içmeleri için normal çeşme suyu verilmiştir.

- 2. Grup: Fruktoz Grubu (n=6)

Fruktoz grubu ratlarına ilk günden itibaren 10 hafta standart yem ve içme suyu olarak D-fruktozun çeşme suyu içerisinde çözülmesiyle elde edilen %20'lik fruktoz çözeltisi verilmiştir (4, 33). Fruktoz çözeltisi her gün taze olarak hazırlanmıştır.

- 3. Grup: Egzersiz Grubu (n=6)

Egzersiz grubu ratlarına ilk günden itibaren 10 hafta standart yem ve çeşme suyu verilmiştir. Ratlara 10 hafta süresince haftada beş gün yoğunluğu artarak devam eden koşu egzersizi yaptırılmıştır (163).

- 4. Grup: Fruktoz+Egzersiz Grubu (n=6)

Bu gruptaki ratlara ilk günden itibaren 10 hafta fruktoz grubuyla aynı %20'lik fruktozlu içme suyu ve standart yem verilmiştir. Ratlara on hafta süresince haftada beş gün yoğunluğu artarak devam eden koşu egzersizi yaptırılmıştır.

3.4. Yöntemler

3.4.1. Koşu Egzersizi

Egzersiz uygulanan ratlar ilk hafta hafta içi her gün, sabah 09.00 da 10 dk ve 0,3 km/sa hızla yürütülerek, koşu egzersizine adaptasyonları sağlanmıştır. Sonraki 9 hafta süresince haftada beş gün yarım saat artan hız ve eğimde devam eden koşu antrenmanı yaptırılmıştır (163). EGAL RT-04 model rat treadmill

cihazında koşu eğzersizi tamamlanmıştır (Resim 1). Haftalık egzersiz programı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Haftalık koşu egzersiz programı

Haftalar	Egzersiz Hızı	Egzersizi Süresi
1. Hafta	0,3m/dk	10dk.
2. Hafta	14m/dk	30dk.
3. Hafta	16m/dk	30dk.
4. Hafta	18m/dk	30dk.
5. Hafta	20m/dk	30dk.
6. Hafta	22m/dk	30dk.
7. Hafta	24m/dk	30dk.
8. Hafta	26m/dk	30dk.
9. Hafta	28m/dk	30dk.
10. Hafta	28m/dk	30dk.

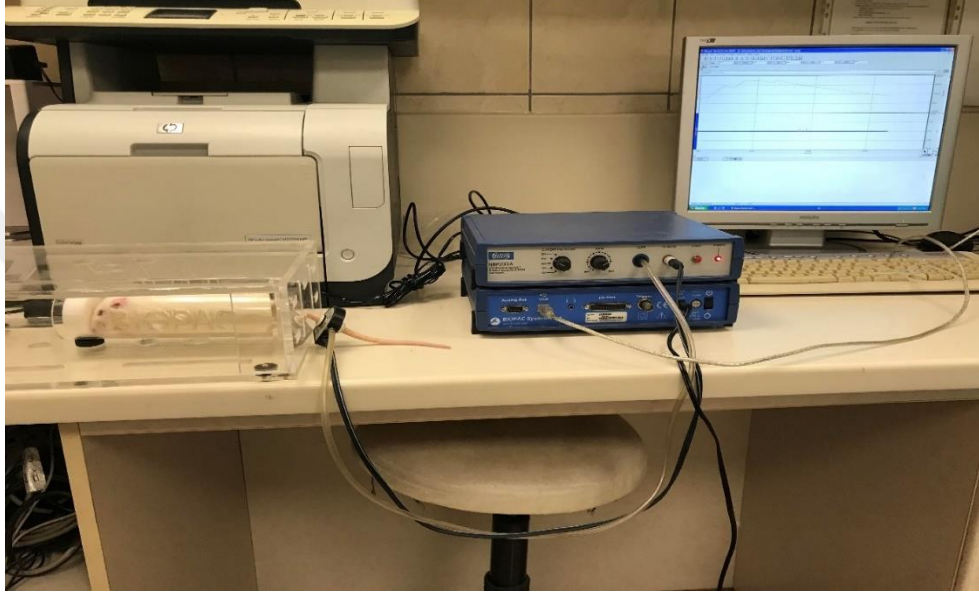


Resim 1. Koşu egzersiz programının uygulanışı

3.4.2. Vücut Ağırlığının ve Sistolik Kan Basıncının Ölçülmesi

Ratların vücut ağırlıkları deneyin başlangıcında, 10 hafta boyunca her haftanın sonunda ve deneyin bitiminde hayvanlar feda edilmeden önce ölçülmüştür. Sistolik kan basıncı ise kuyruktan indirekt Tail-Cuff yöntemi ile ölçülmüştür. Kuyruktan basınç ölçümü Tail-Cuff, BIOPAC Systems ile GÜDAM'da yapılmıştır (Resim 2). Kan basıncı ölçümleri deneyin başlangıcında, 1. ayın sonunda ve hayvanlar feda edilmeden önce yapılmıştır. Alınan kan basıncı değerleri bilgisayara kaydedilmiştir. Her ratdan 5 ölçüm alınmış ve ortalamaları hesaplanmıştır. Ortalama $\pm$ standart hata (SH) olarak ifade edilmiştir. Ölçümden önce ratlar ısınma kabini (Animal Heating Chamber)'ne alınarak vücut ve kuyruk ısılarının 32-33°C gelmeleri sağlanmıştır (10-15 dakika). Böylece ratlarda, sistolik kan basıncı ve nabız sinyallerinin doğru alınabilmesi için düzenli ve sürekli

kuyruk kan akışı oluşturulmuştur. Ratlar kuyruğu dışarıda kalacak şekilde vücutlarına uygun sıkıştırma kabini (Animal Holder)'ne alındıktan sonra kuyruğa manşon ve sensör takılarak ölçümler yapılmıştır (164).



Resim 2. Sistolik kan basıncının ölçülmesi

3.4.3. Obezite Belirlenmesi İçin Lee İndeksi

Toplam 10 hafta boyunca takip edilen ratların Lee indeksi hesaplamaları yapılarak obez olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Lee indeksi, insanlarda VKİ'ye eşdeğer olan ve obezite durumunu tanımlamak için çok kullanılan bir biyobelirteçtir.

Burun ucu ile kuyruk başlangıcı (anüs mesafesi) arasındaki mesafe boy olarak kabul edilmiştir (Resim 3). Ölçümler gruplar arasında eş zamanlı olarak yapılmıştır. Bu indeks vücut ağırlığının küpkökü x 10 / burun-anüs mesafesi (mm) olarak hesaplanır. 0.3'e eşit ya da daha az olan değerler normal olarak değerlendirilirken, 0.3'den büyük değere sahip olan sıçanlar obez olarak sınıflandırılmıştır (165).

$$\sqrt[3]{VA} \times \frac{10}{\text{Burun-Anüs mesafesi(mm)}} \leq 0,30 \text{ normal}$$

$$> 0,30 \text{ obez}$$



Resim 3. Ratların burun-anüs mesafesi ölçümü

3.4.4. Rat Serum ve Karaciğer Doku Örneklerinin Alınması

Ratların anestezisi ketamin-ksilazin kullanılarak yapılmıştır. Ratlar ağırlı uyarana cevap vermediğinde cerrahi masaya alınarak tespit edilmiş, usulüne uygun şekilde göğüs kafesleri açılmıştır. Sternum ve kostaların ekartasyonunu takiben kalp çıkarılmak suretiyle ötenazi uygulanmıştır. Separatörlü jelli tüplere intrakardiyak kanları alınarak kan örnekleri 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen serumların bir kısmı ELISA ölçümleri için ependorflara ayrılarak analizi yapılana kadar derin dondurucuda muhafaza edilmiştir. Kalan taze serumlar biyokimyasal parametrelerin ölçümü için otoanalizörde çalıştırmıştır. Dokular moleküler çalışmalar yapılncaya kadar eppendorf tüpünde -80°C’de saklanmıştır.

3.4.5. Karaciğer Örneklerinin Homojenizasyonu

-80°C derin dondurucuda saklanan karaciğer dokuları çözünmesine izin verilmeden hızla hassas terazide tartılmış 200 mg doku, 1/10 oranında, 1x PBS (pH=7.4) tamponunda, buz içinde homojenize edilmiştir. Elde edilen homojenatlar vortekslendikten sonra eppendorf tüplerine aktarılmıştır.

Homojenatların 15 dakika süreyle 15.000 rpm’de 4°C’de soğutmalı santrifüjde santrifüj edilmesi ile süpernatantlar elde edilmiştir. Ayrılan süpernatantlarda, doku protein miktar tayini de yapılmıştır.

3.4.6. Karaciğer Doku Homojenatlarında Protein Tayini

Doku örneklerinde total protein tayini Oliver H. Lowry ve ark. (1956) tarafından bildirilen Lowry yöntemine göre yapılmıştır. Bu yöntemde iki farklı reaksiyon meydana gelir. Birinci reaksiyon biüret reaksiyonudur. Alkali ortamda Cu^{+2} iyonları peptid azotlarına bağlanır ve Cu^{+1} iyonuna indirgenir. İkinci reaksiyonda ise bu indirgenmiş Cu^{+1} iyonları alkali koşullarda, fosfomolibdik/fosfotungstik asit çözeltisi (Folin-Ciocalteu reaktifi) ile proteinlerdeki fenolik amino asitlerle (Tyr, Trp, Cys) tepkime göstererek mavi renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan rengin şiddeti protein yoğunluğu ile doğru orantılıdır ve 750 nanometre (nm)’de spektrofotometrik olarak kuvvetli absorbanans verir.

Kullanılan Reaktifler

A reaktifi: %2’lik Na_2CO_3 içinde 0,1 N’lik NaOH

B1 reaktifi: %2’lik Na-K tartarat

B2 reaktifi: %1’lik CuSO_4

Folin ciocalteu’s fenol

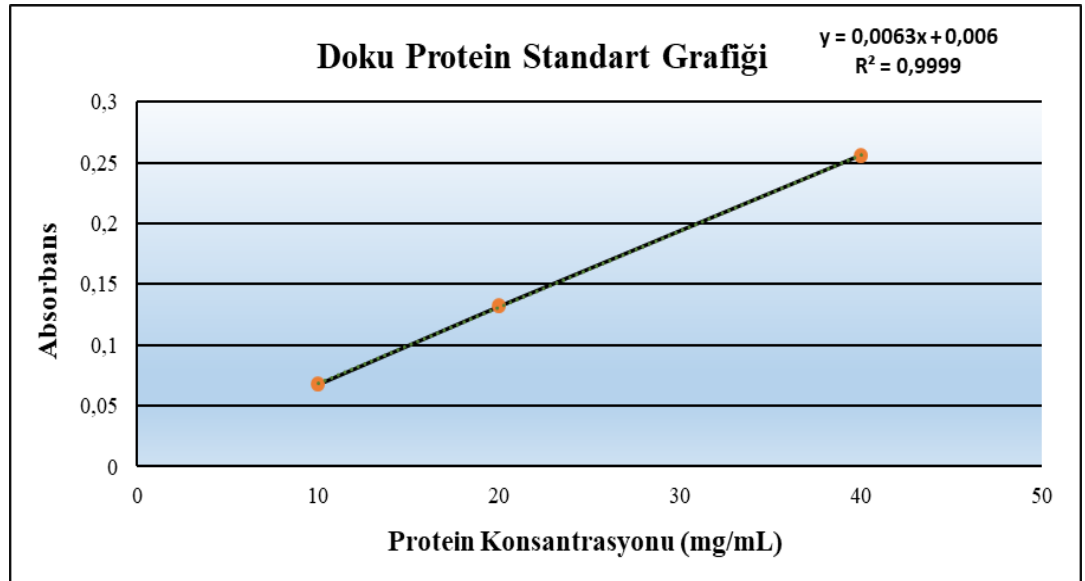
Standart: 1 mg/ml bovine serum albumin (BSA) kullanılmıştır.

C solüsyonu: 1 ml B1+ 0,1 ml B2+ 33 ml A solüsyonu

Folin reaktifi: 1 hacim Folin ciocalteu’s fenol + 1 hacim distile su

Uygulama Basamakları

1. Standart 1, standart 2, standart 3 olmak üzere 3 tüp standart hazırlanır. Sırayla 10 µL, 20 µL, 40 µL BSA eklenir.
2. Örnek tüplerine 10 µL numune eklenir. Kör tüpüne 100 µL distile su eklenir.
3. Standart 1'e 90 µL, 2'ye 80 µL, 3'e 60 µL ve numunelere 90 µL distile su eklenir.
4. Tüm tüplere 2 mL C reaktifi eklenir..
3. Tüpler vortekslenir. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir.
4. Tüm tüplere 200 µL Folin-Fenol reaktifi eklenir, vortekslenir.
5. Oda sıcaklığında 45 dakika bekletilir.
6. Absorbanslar 750 nm'de köre karşı okunur.
7. Protein miktarları oluşturulan standart kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak hesaplanır. (Şekil17)



Şekil 17. Karaciğer protein standart grafisi

Hesaplama

Protein miktarı : $\frac{\text{Numune Abs}}{\text{Standart Abs}} \times \text{standart konsantrasyonu.}$

Sonuçlar mg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.4.7. Serum Glukoz ve Lipit Düzeylerinin Ölçülmesi

Deneyin sonunda hayvanlar feda edilirken intrakardiyak alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak glukoz ve lipit paneli (TG, Total-K, HDL-K, LDL-K ve VLDL-K) çalışılmıştır. Parametreler G.Ü. Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckmann AU5800 otoanalizöründe enzimatik spektrofotometrik olarak standart laboratuvar metodlarıyla çalışılmıştır.

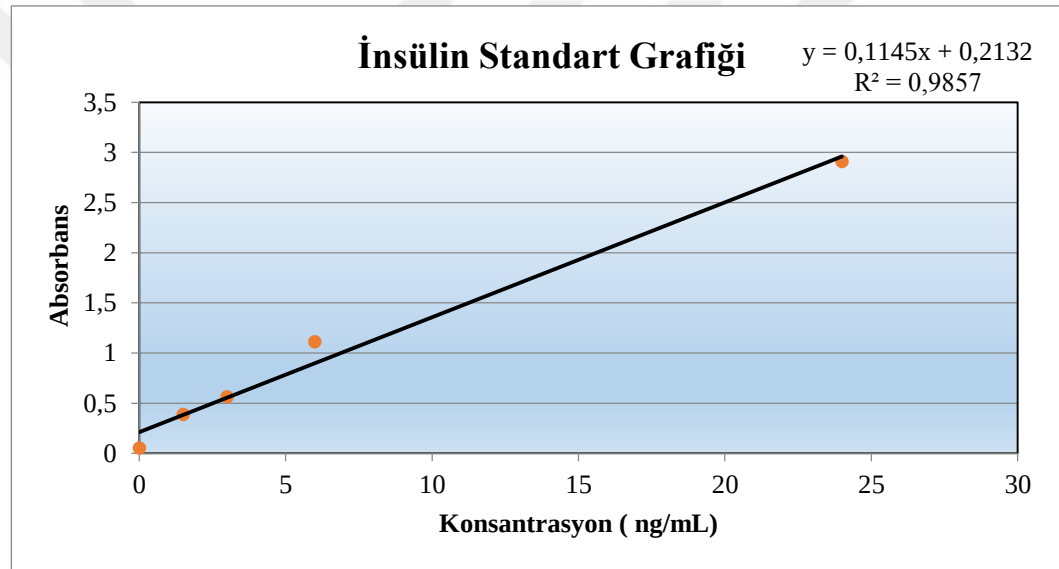
3.4.8. Serum İnsulin ve HOMA-IR Düzeylerinin Ölçülmesi

Serum insülin seviyeleri ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile hazır kit (Millipore rat/mouse insülin, marka) kullanılarak analiz edilmiştir.

Kit sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır. Sandviç ELISA prensibine göre Rat serum insülinine karşı yüksek özgüllük gösteren monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklara numuneler eklenir. İnkübasyona alınır. Antijen-antikor kompleksi oluşur. Bağlanmayan antijenleri ortamdan uzaklaştırmak için yıkama yapılır. Sonraki aşamada reaksiyon plağına HRP (Horseradish Peroxidase) enzimiyle işaretli ikinci bir monoklonal antikor eklenir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından kromojenik solüsyon eklenir. Kromojenik solüsyon ile enzim arasında oluşan reaksiyon sonucu renk oluşmaktadır. Bütün kuyucuklarda renk reaksiyonu için aynı sürenin geçmesi sağlanarak reaksiyon asidik bir durdurma solüsyonu ile sonlandırılır ve sarı renk oluşumu sağlanmış olur. Oluşan rengin şiddeti ile insülin konsantrasyonu doğru orantılıdır. Standartların konsantrasyonu ve absorbans

değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki insülin konsantrasyonları $\mu\text{IU/mL}$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 18).

ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri Biotek marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okumaları ise Biotek Marka okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapılmıştır.



Şekil 18. İnsülin standart eğrisi

İnsülin direncini ölçmek için HOMA-IR formülü kullanılmıştır. Bazal insülin ve bazal glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA yönteminde;

$\text{HOMA -IR} = \text{Açlık insülin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glukoz (mg/dl)} / 405 \text{ (35)}$ formülü kullanılmıştır (167).

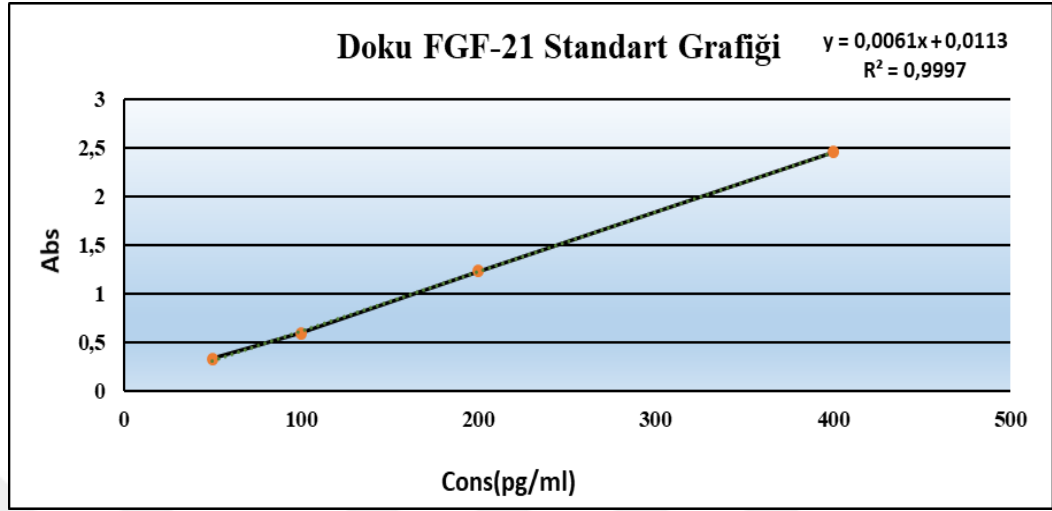
Normal bireylerde $< 2,7$

İnsülin direncinde $> 2,7$

3.4.9. Karaciğer Doku FGF-21 Düzeyleri Ölçümü

Karaciğer doku FGF-21 düzeyleri Shanghai YL Biotech. marka YLA1377RA katalog numaralı rat kantitatif ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür. Kit rat serumu, plazması, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarda FGF-21'in in vitro kantitatif ölçümü için biotinle işaretli 2. monoklonal antikor içeren sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır.

Rat FGF-21 epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren poliklonal antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri eklendiğinde FGF-21'in antikorla bağlanması sonucu antikor-antijen kompleksi oluşmaktadır. Ardından biotinle işaretli monoklonal FGF-21 antikorları eklenerek antikor-antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. İnkübasyon ve bağlanmayan antijenlerin ortamdan uzaklaştırılması için yapılan yıkamadan sonra streptavidin-HRP konjugatı eklenmektedir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından bağlanmamış enzimler ortamdan uzaklaştırılmıştır. Substrat A ve B solüsyonları eklenerek çözeltinin rengi maviye dönüştürülmüştür. Bütün kuyucuklarda renk reaksiyonu için aynı sürenin geçmesi sağlanarak reaksiyon asidik bir reaksiyon durdurma solüsyonu (stop solüsyonu) ile sonlandırılmış ve çözeltinin renginin sarıya döndüğü görülmüştür. Oluşan rengin absorbansı FGF-21 ile doğru orantılıdır. Microplate okuyucu da 450 nm'de okuma yapılmıştır. Absorbans değerlerine karşı çizilen standart konsantrasyonları ile standart eğrisi elde edilmiştir (Şekil 19). FGF-21 konsantrasyonu bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu standart eğrisi grafiğine göre hesaplanmıştır. Kitin analiz için ölçüm aralığı 5-1500 pg/mL, sensitivitesi 2,42 pg/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10' un altı olarak verilmiştir.



Şekil 19. Doku FGF-21 standart grafisi

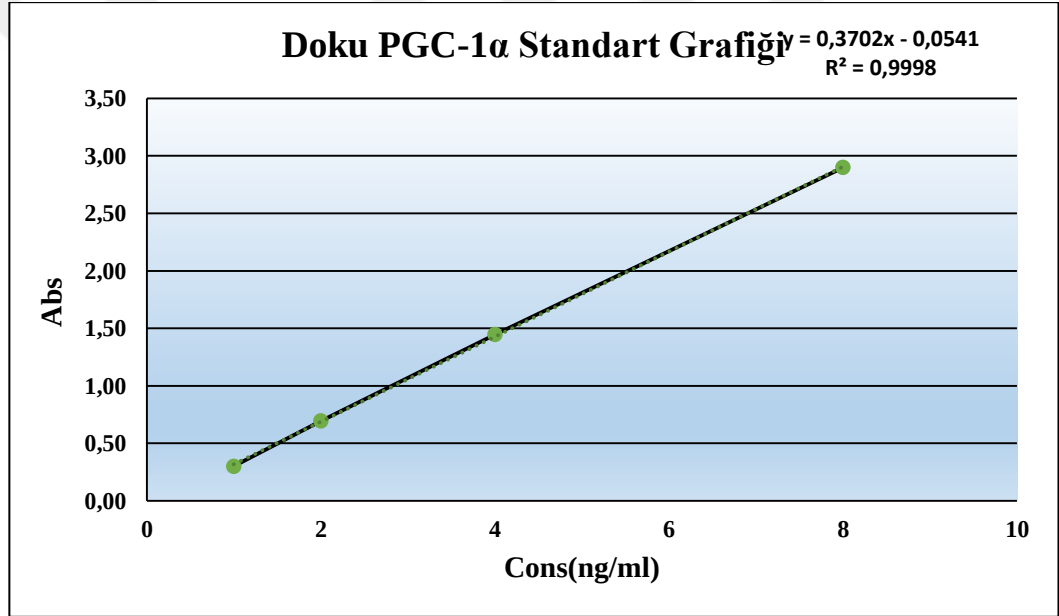
Sonuçlar pg/mg protein cinsinden verilmiştir.

3.4.10. Karaciğer Doku PGC-1 α Düzeyleri Ölçümü

Karaciğer doku PGC-1 α düzeyleri Shanghai YL Biotech. marka YLA0090RA kataloğ numaralı rat kantitatif ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür. Kit rat serumu, plazması, doku homojenatları ve diğer biyolojik sıvılarda PGC-1 α 'nın in vitro kantitatif ölçümü için biotinle işaretli 2. monoklonal antikor içeren sandviç ELISA metodu ile ölçüm yapmaktadır.

Rat PGC-1 α epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren poliklonal antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri eklendiğinde PGC-1 α 'nın antikorla bağlanması sonucu antikor-antijen kompleksi oluşmaktadır. Ardından biotinle işaretli monoklonal PGC-1 α antikorları eklenerek antikor-antijen-antikor kompleksi oluşmaktadır. İnkübasyon ve bağlanmayan antijenlerin ortamdaki uzaklaştırılması için yapılan yıkamadan sonra streptavidin-HRP konjugatı eklenmektedir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından bağlanmamış enzimler ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Substrat A ve B solüsyonları eklenerek çözeltinin rengi maviye dönüştürülmüştür. Bütün kuyucuklarda renk reaksiyonu için aynı sürenin geçmesi sağlanarak reaksiyon asidik bir reaksiyon durdurma

solüsyonu (stop solüsyonu) ile sonlandırılmış ve çözeltinin renginin sarıya döndüğü görülmüştür. Oluşan rengin absorbansı PGC-1 α ile doğru orantılıdır. Microplate okuyucu da 450 nm’de okuma yapılmıştır. Absorbans değerlerine karşı çizilen standart konsantrasyonları ile standart eğrisi elde edilmiştir (Şekil 20). PGC-1 α konsantrasyonu bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu standart eğrisi grafiğine göre hesaplanmıştır. Kitin analiz için ölçüm aralığı 0,05-30 ng/mL’dir. Sensitivite 0,023 ng/mL, çalışma içi CV değeri %8 ve çalışmalar arası CV değeri %10’ un altında verilmiştir.



Şekil 20. Doku PGC-1 α standart grafisi

Sonuçlar ng/mg protein cinsinden verilmiştir.

3.4.11. RNA İzolasyonu ve Real Time RT-QPCR ile mRNA Ekspresyon Analizleri

Karaciğer örneklerinden FGF-21 ve PGC-1 α gen ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi amacıyla total ribonükleik asit (RNA) izolasyonu yapılmıştır. Bu

amaçla Jena Bioscience marka ve PP-210S kataloğ numaralı total RNA izolasyon kiti kullanılmıştır.

Kitin içeriği

1-Lizis Buffer (26 ml) (kullanımdan önce, şişede belirtildiği gibi 2-Merkaptoetanol eklenir)

2-Aktivasyon Buffer (6 ml)

3-Blood Wash Buffer (8 ml) (kullanmadan önce şişede belirtildiği gibi % 96-99 Etanol eklenir)

4-Wash Buffer 1 (32 ml) (kullanmadan önce şişede belirtildiği gibi % 96-99 Etanol eklenir)

5-Wash Buffer 2 (8 ml) (kullanmadan önce şişede belirtildiği gibi % 96-99 Etanol eklenir)

6-Elüsyon Buffer (5ml)

7-RNA Spin Kolonlar

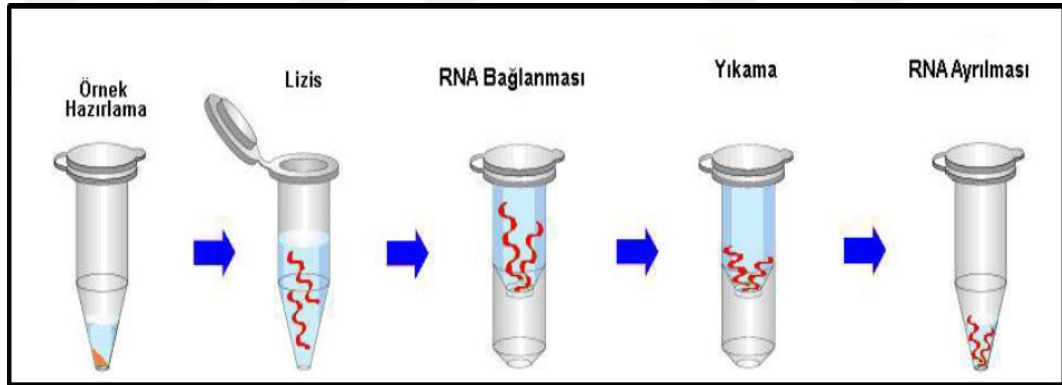
8-2 ml Toplama Tüpleri

Numune Hazırlama ve izolasyon basamakları

Homojenize ettiğimiz rat karaciğer dokuları steril RNase -free mikrosantrifüj tüpüne alındı. Üzerine 200 µL Lizis Tamponu (2-Merkaptoetanol eklenmiş) eklendi ve 15-30 sn vortekslendi ardından 10 dakika boyunca 10,000 g'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı temiz RNase-free mikrosantrifüj tüpüne alındı. Spin kolon 100 µL ilk aktivasyon tamponu uygulanarak vortekslendi. Homojen karışım spin kolon bulunan tüpe ilave edildi 30 saniye boyunca 10,000

g'de santrifüj edildi. Tüpte kalan kısım atıldı. Spin kolona 300 µL izopropanol eklendi. 30 sn. boyunca 10,000 g'de santrifüj edildi. Tüpte kalan kısım atıldı. Spin kolonuna 700 µL kan yıkama tamponu (etanol eklenmiş) uygulandı. 30 saniye boyunca 10.000 g'de santrifüj edildi. Tüpte kalan kısım atıldı. Spin kolona 700 µL ilk yıkama tamponu (etanol eklenmiş) uygulandı. 30 saniye boyunca 10,000 g'de santrifüj yapıldı. Tüpte kalan kısım atıldı. Tekrar spin kolona 700 µL ikinci yıkama tamponu (etanol eklenmiş) uygulandı. 30 saniye boyunca 10,000 g'de santrifüj yapıldı. Tüpte kalan kısım atıldı. Spin kolonu temiz bir tüpe alındı. Fazla etanolü uzaklaştırmak için 2 dakika boyunca 10,000 g'de tekrar santrifüj edildi. RNA elüsyonu için spin kolonu, DNase / RNase içermeyen mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi. Kolona 40-50 µL elüsyon tamponu eklendi. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi. Total RNA elüe etmek için 1 dakika boyunca 10,000 g'de santrifüj edildi. Elde edilen RNA -80°C'de saklandı.

Total RNA izolsayon aşamaları Şekil 21'de gösterilmiştir.



Şekil 21. Total RNA izolasyonu metodu (www.fairbiotech.com' dan değiştirilerek alınmıştır.)

İzole edilen RNA'ların derişimlerinin belirlenmesi

Total RNA izole edildikten sonra RNA'ların saflık ve konsantrasyonlarını belirlemek için optik dansite ölçümü gerçekleştirilmiştir. Total RNA örnekleri absorbans ölçümü yaklaşık 2 µL'lik örneklerin çalışılabildiği spektrofotometrede

(NanoDrop® ND-1000) yapılmıştır. Örneklerden 2 µL kullanılarak 260 ve 280 nm dalga boyundaki absorbans değerleri ölçülmüştür.

Sonuçların değerlendirilmesi:

Örneklerin total RNA konsantrasyonları hesaplaması:

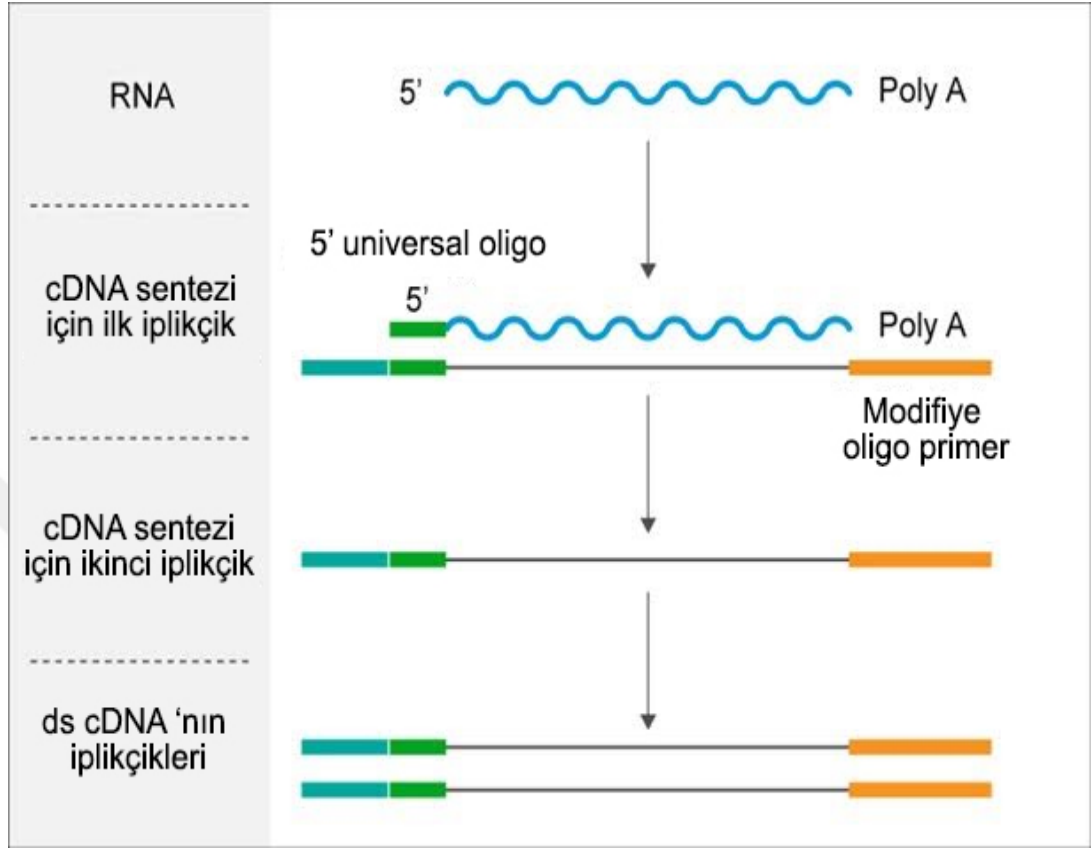
$40 \times A_{260} = \text{RNA konsantrasyonu } (\mu\text{g/mL})$ (A₂₆₀: 260 nm dalga boyundaki absorbans)

Konsantrasyonu 200 ng/ml ve üzeri olan örnekler değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmada kontaminasyonunun değerlendirilmesi amacıyla A₂₆₀/A₂₈₀ oranına bakılmıştır. RNA / DNA oranı 1.7 ve üzeri olanlar saf kabul edilip çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca her bir izolattan 2,5 µg alınarak %1'lik agarozda yürütülmüş, total RNA'nın varlığı UV lamba altında gözlenmiştir.

cDNA sentezi

Total RNA'daki FGF-21, PGC-1 α ve GAPDH (housekeeping) mRNA ekspresyon düzeylerini kantitatif olarak ölçmek için çalışmamızda ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) ile total RNA'dan ters transkriptaz (reverse transcriptase, RT) adlı enzimle komplementer DNA (cDNA) sentezlenmiştir. cDNA sentez prensibi Şekil 22'de gösterilmiştir. Her bir örneğin RNA'sından 1 µg alınmış, PCR reaksiyonunda kalıp olarak kullanılmış ve cDNA sentezi yapılmıştır.



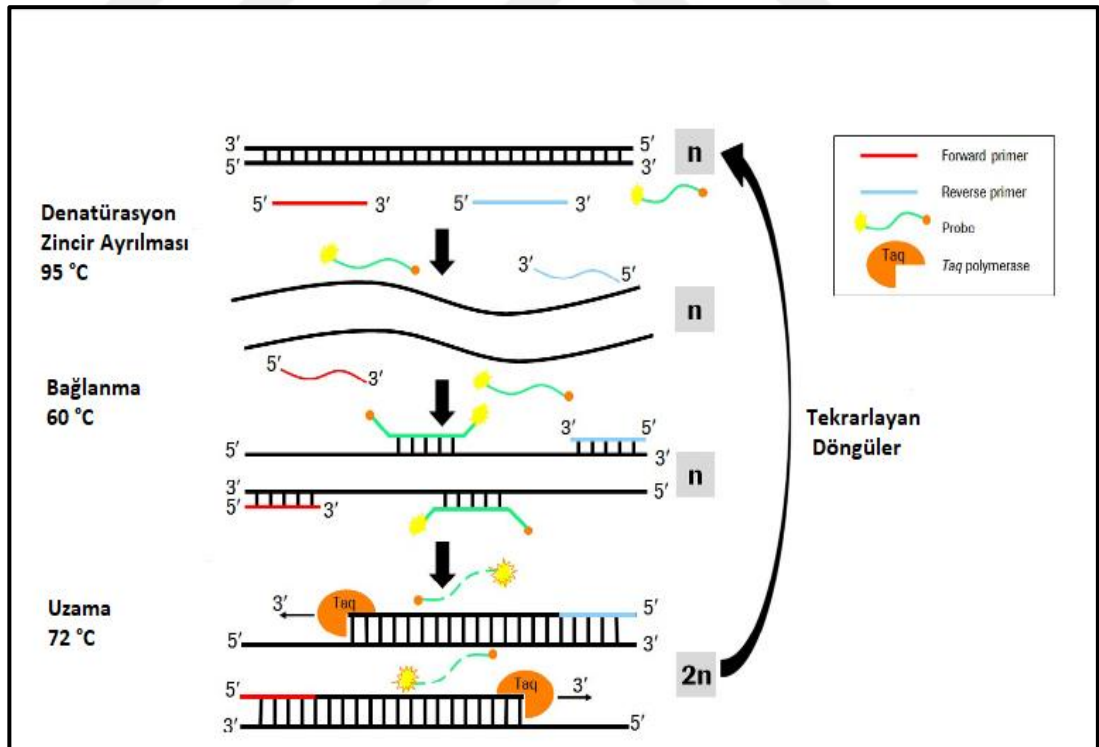
Şekil 22. cDNA sentez şeması (www.mclab.com' dan değiştirilerek alınmıştır.)

FGF-21 ve PGC-1 α , RT-PCR

PCR yöntemi invitro koşullarda gerçekleştirilen reaksiyonlar ile nükleotid dizinleri tamamen bilinen DNA (Deoksiribo nükleik asit) molekülünün belli kısımlarının büyük miktarlarda amplifikasyonunu sağlamaktadır. cDNA'daki aranan, özgün bölgenin amplifikasyonu için bu bölgedeki nükleotid dizilimlerinin bilinmesi ve nükleotid bölgesine özgün koplayama işlemini başlatacak primerlerin kullanılması gerekir. Primerler genellikle kimyasal olarak sentezlenen 15-20 bazdan oluşan aranan DNA'da eşleneği olan DNA oligonükleotid dizileridir. Primerler her bir transkripsiyon analizi için spesifiktir. Tamamlayıcı DNA ipliklerinden karşıt yönlerde DNA sentezi başlatabilmesi için 2 adet (forward ve reverse FGF-21, PGC-1 α ve GAPDH)) primerler kullanılır.

Amplifikasyon işleminde, kalıp DNA'nın iki ipliğini ayırabilmek için 95 °C'de 10 dakika denatürasyonu yapılarak reaksiyon başlatılır. Sıcaklık primerlerin kalıp DNA üzerinde kendilerine karşılık gelen diziler ile eşleşmeleri için 58°C' ye düşürülerek 20 saniye boyunca beklenir. Ortama eklenen yüksek sıcaklığa dayanıklı polimeraz enzimi (Taq DNA polimeraz), primerleri kullanarak her iki iplikteki kalıba uygun tamamlayıcı yeni bir iplik sentezini başlatır. Sıcaklık 72 °C'ye çıkartılarak 30 saniye uzamanın gerçekleşmesi sağlanır ve 40 döngüde reaksiyon tamamlanarak durdurulur. RT-PVR aşamaları şekil 23'de şematize edilmiştir.

RT-PCR aşamaları Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 23. RT- PCR oluşum şeması (Engstrom-Melnyk ve ark.'dan değiştirilerek alınmıştır.) (168).

RT-PCR Aşamaları

Aşağıdakiler sırasıyla plate' in kuyucuklarına konmuştur.

-1 µL RT-PCR ürünü (cDNA)

-12,5 µL SYBR Green Master Mix

-1 µL forward primer

-1 µL reverse primer

-9,5 µL steril, ribonükleazdan arındırılmış (RNase free) su

Örnek toplamı 25 µL'yi bulacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan plate RT-PCR cihazına yerleştirilmiş ve reaksiyon başlatılmıştır. 95 °C'de 10 dakika: ön denatürasyon, 94 °C'de 30 saniye: denatürasyon, 54 °C'de 20 saniye: bağlanma, 72 °C'de 30 saniye: uzama olacak şekilde 40 siklus tamamlanmış ve veriler alınmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Amplifikasyon işlemleri (169, 170).

GAPDH	FGF-21	PGC-1α
95°C'de 10 dk'lık 1 siklus	95°C'de 10 dk'lık 1 siklus	95°C'de 5 dk'lık 1 siklus
94°C'de 1 dk'lık 35 siklus	94°C'de 30 sn'lik 40 siklus	95°C'de 1 dk'lık 40 siklus
54°C'de 1 dk'lık 35 siklus	54°C'de 45 sn'lik 40 siklus	60°C'de 1 dk'lık 40 siklus
72°C'de 1 dk'lık 35 siklus	72°C'de 1 dk'lık 40 siklus	72°C'de 1 dk'lık 40 siklus

PCR çalışmaları ile ekspresyon düzeyi belirlenen genler:

FGF-21: Forward primer: 5'-CAAATCCTGGGTGTCAAAGC-3';

Reverse primer: 5'-GCCTCAGACTGGTACACATTG-3' (170)

PGC-1 α : Forward primer: 5'-AGGTCCCCAGGCAGTAGAT-3' (sense)

Reverse primer: 5'-CGTGCTCATTGGCTTCATA-3'(antisense)(169)

Literatür bilgilerinde belirtilen baz dizilerinin sentezi yapılmıştır. Elde edilen diziler reaksiyonda yaklaşık 100 ng düzeyinde kullanılmıştır. Amplifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra bu işlemlerden sonra elde edilen amplifikasyon eğrilerine ait döngü eşiği (Ct) değerleri kullanılarak, hedef genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinin nisbi değişimleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu kullanılarak hesaplanmıştır (171).

Bu hesaplamada;

$$\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{hedef gen}} - Ct_{\text{GAPDH}})_{\text{denek grubu}} - (Ct_{\text{hedef gen}} - Ct_{\text{GAPDH}})_{\text{kontrol grubu}}$$

formülü kullanılmıştır. Her bir gen için hesaplanan değer $2^{-\Delta\Delta Ct}$ formülünde yerine konularak mRNA ekspresyon düzeyleri misli azalış ya da artış şeklinde belirlenmiştir. GAPDH geni endojen kontrol olarak kullanılmış ve her bir örneğe ait GAPDH gen düzeyi baz alınarak diğer genlerin ekspresyon düzeylerinde normalizasyon uygulanmıştır. Yapılan çalışmada gruplardan 5'er örnek rastgele seçilmiş ve bunların 3 tekrarı yapıp ortalamaları alınmıştır.

RT-PCR'da oluşan ürün miktarı, reaksiyon boyunca oluşan ürün miktarıyla orantılı olarak artan floresan boya ve problemlerin verdiği sinyalin

izlenmesiyle anlaşılır ve amplifikasyonun devir sayısı belirli miktardaki DNA moleküllerinin elde edilmesi açısından gereklidir. Çift zincirli DNA'ya bağlanan SYBR-Green floresan ışıma yapmaktadır ve bu ışıma sistemi lazer dedektörü tarafından alınıp, bilgisayar ortamında grafik formatına çevrilmektedir. Ölçülen floresans şiddeti PCR ürününün miktarı ile doğru orantılıdır (168).

3.4.12. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS version 22.0 for Windows (SPSS, Inc. Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve fark bulunan parametrelerin ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Sonuçlar tüm tablo ve şekillerde ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

4.1. Vücut Ağırlıkları ve Sistolik Kan Basıncı Bulguları

Tablo 11. Grupların vücut ağırlıkları ve Sistolik kan basınçları

Gruplar	Vücut Ağırlığı (g)		Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		
	Başlangıç	Son	Başlangıç	5.Hafta	10.Hafta
Kontrol	198 $\pm$ 8,7	250 $\pm$ 9,03 ^d	123 $\pm$ 5	113,30 $\pm$ 8	119 $\pm$ 3
Fruktoz	205 $\pm$ 11,1	288 $\pm$ 23,9 ^{a,d}	119 $\pm$ 8	138 $\pm$ 5 ^{a,d}	180 $\pm$ 1 ^{a,d,e}
Egzersiz	212 $\pm$ 14,4	233 $\pm$ 3,05 ^{a,b,d}	120 $\pm$ 8	115 $\pm$ 5 ^b	117 $\pm$ 5 ^b
Fruktoz+Egzersiz	199 $\pm$ 8,1	254 $\pm$ 25,9 ^d	125 $\pm$ 3	126 $\pm$ 3 ^{a,b,c}	138 $\pm$ 3 ^{a,b,c,d,e}

a: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

b: Fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

c: Egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

d: Başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında $p<0.05$

e: 5. haftanın değeriyle karşılaştırıldığında $p<0.05$

Ratların başlangıç ve 10. haftanın sonundaki ağırlıkları Tablo 11’de verilmiştir.

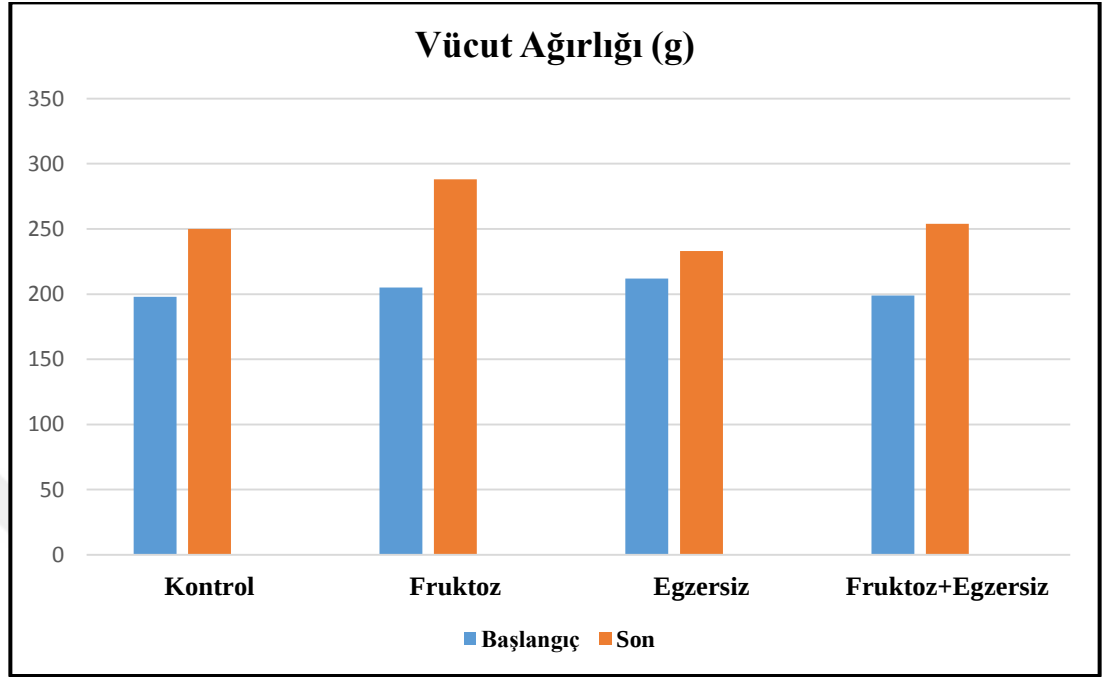
4 grubun deneyin başlangıcı ve sonundaki ağırlık ölçümleri değerlendirildiğinde zamanla gruplar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışı olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Deneyin sonunda grupları birbirleriyle karşılaştırdığımızda; fruktoz uygulaması yapılan grubun ağırlık değerleri kontrol grubuna göre yüksek, egzersiz uygulaması yapılan grubun ağırlık değerleri hem kontrol grubundan hem de fruktoz uygulaması yapılan gruptan istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulunmuştur. Fruktoz+egzersiz uygulanan grubun değerleri başlangıç değerlerine göre artmıştır (Tablo 11).

Grupların sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında beşinci ve onuncu haftanın sonunda fruktoz uygulaması yapılan grupta başlangıç değerine göre istatistiksel anlamlı artış, egzersiz uygulanan grupta fruktoz grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük değerler elde edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 11).

Beşinci haftanın sonunda gruplar arasında sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında egzersiz grubu hariç tüm grupların değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Fruktoz grubunun değerleri başlangıç değerleri ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Egzersiz grubu sistolik kan basıncı değerlerinin ise kontrol grubu haricinde tüm grupların değerlerinden düşük olduğu gözlenmiştir. Fruktoz+ egzersiz uygulanan grubun değerleri anlamlı olarak kontrol ve egzersiz grubuna göre artmış ve fruktoz grubuna göre düşmüştür. (Tablo 11).

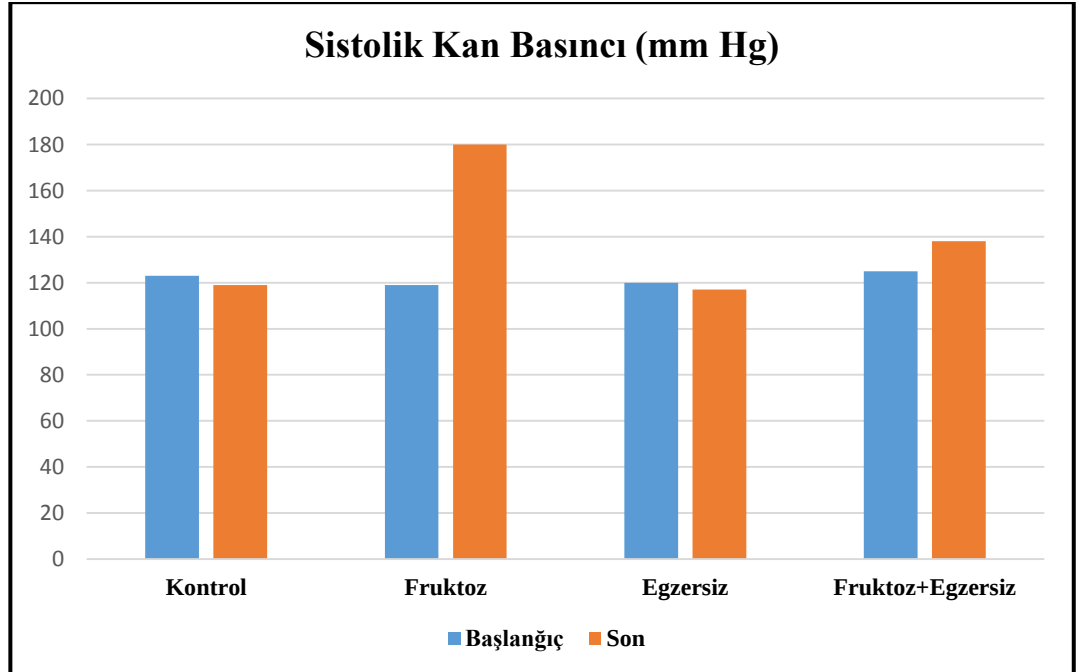
Deney sonunda (10. hafta) grupların sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında fruktoz uygulaması yapılan grup değerleri diğer grup değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuş, egzersiz uygulaması yapılan grubun değerleri ise tüm gruplarınkinden düşük bulunmuştur Fruktoz+egzersiz yapılan grupta ise fruktoz grubundan düşük, egzersiz grubundan istatistiksel anlamlı yükseklik bulunmuştur (Tablo 11).

Hayvanların vücut ağırlıklarının ilk ve son ölçüm değerleri şekil 24’de verilmiştir.



Şekil 24. Grupların başlangıç ve son ağırlıkları

Hayvanların başlangıç ve son sistolik kan basınçları şekil 25’de verilmiştir.



Şekil 25. Grupların başlangıç ve son sistolik kan basınçları

4.2. Obesite İndeksi Bulguları

Tablo 12: Grupların Lee indeksi

Gruplar	Lee İndeks (mm) 10. hafta
Kontrol	0,29±0,007
Fruktoz	0,31±0,007 ^a
Egzersiz	0,29±0,005 ^b
Fruktoz+Egzersiz	0,28±0,005 ^b

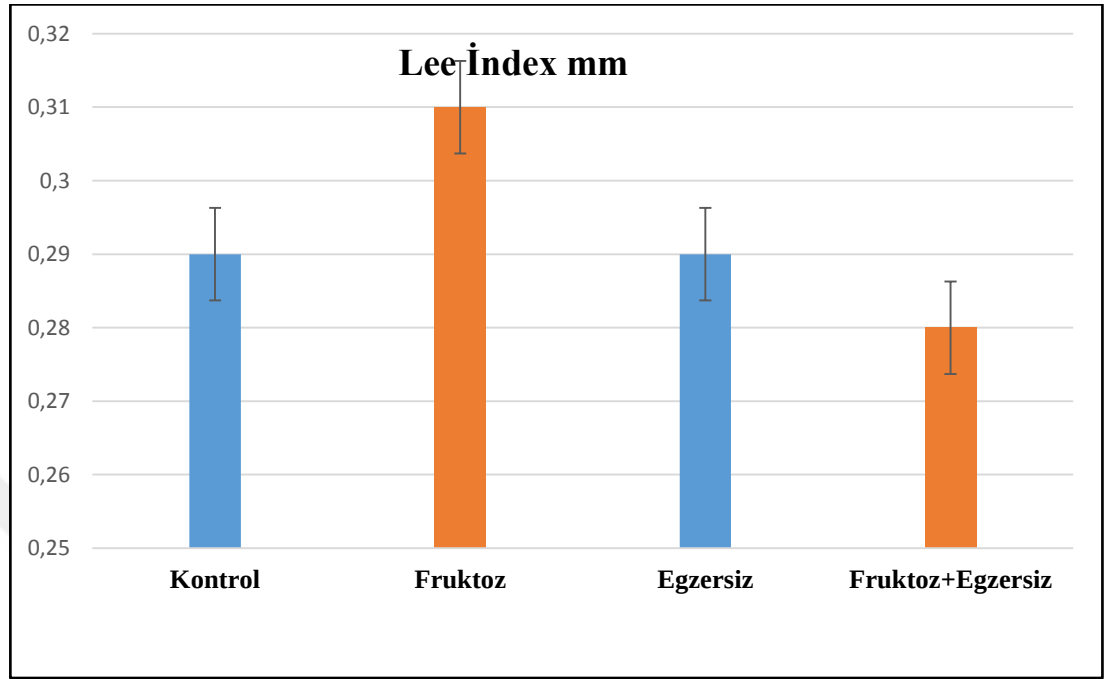
^ap<0.05, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

^bp<0.05, fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında

^cp<0.05, egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında

Deneyin sonunda ratlar feda edilmeden önce anestezi altında burun-anüs mesafesi ölçülerek (Resim 14) Lee indeksleri hesaplanmış ve değerleri tablo 12 ve şekil 26'da verilmiştir. Lee indeksi 0,3'e eşit ya da daha az olan değerler normal olarak değerlendirilirken, 0,3'den büyük değere sahip ratlar obez olarak sınıflandırılmıştır.

Sonuçlarımıza göre çalışmanın sonunda fruktoz grubunun Lee indeks değerlerinde, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (p<0,05).



Şekil 26. Grupların Lee indeksi

4.3. Serum Lipit Profili Bulguları

Grupların serum lipit düzeyleri Tablo 13’de verilmiştir.

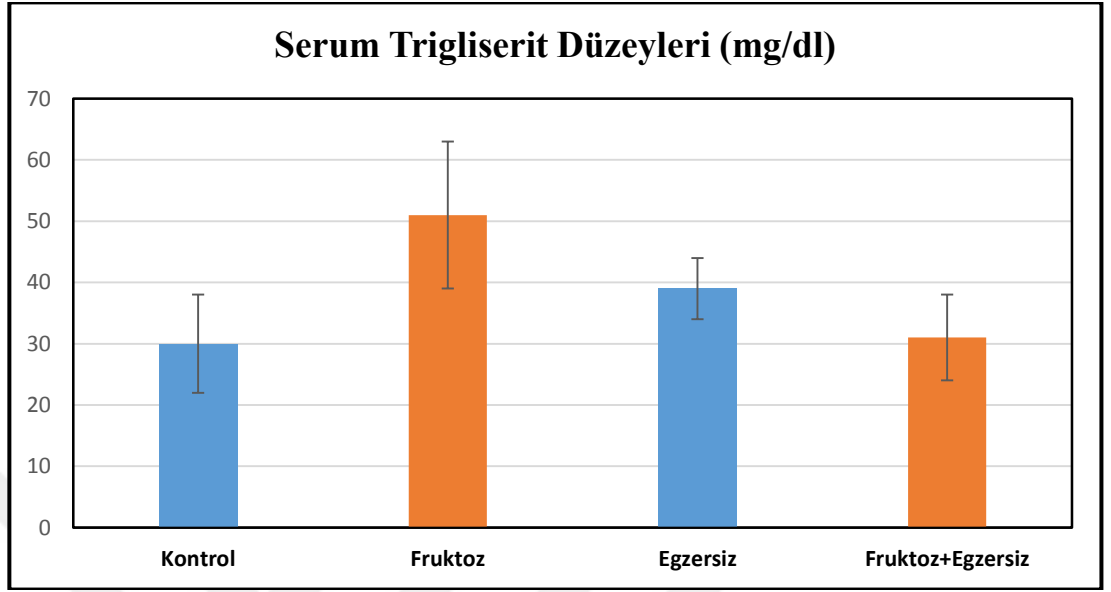
Tablo 13. Grupların serum lipit düzeyleri

Gruplar	Trigliserit (mg/dl)	Total-K (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	VLDL-K (mg/dl)
Kontrol	30,57±8,81	57,19±7,05	13,02±2,51	38,06±2,52	6,11±1,44
Fruktoz	52,13±12,95 ^a	56,61±2,95	11,13±1,02	35,06±2,03	10,42±2,81 ^a
Egzersiz	38,67±5,27	59,71±3,71	5,95±1,84 ^{a,b}	46,03±1,85 ^{a,b}	7,73±1,06
Fruktoz+egzersiz	31,59±7,79 ^b	56,12±4,24	7,89±1,31 ^{a,b,c}	41,91±2,03 ^{a,b,c}	6,32±2,08 ^b

a : Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

b : Fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

c : Egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında p<0.05

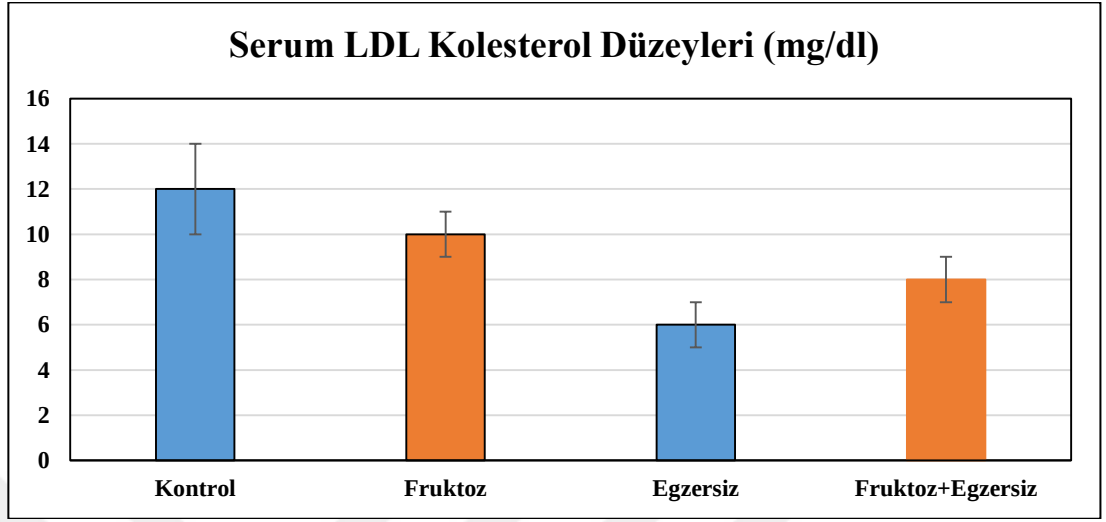


Şekil 27. Grupların Triglicerit Düzeyleri

Grupların trigliserit düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek TG düzeyi fruktoz grubunda görülmüştür.

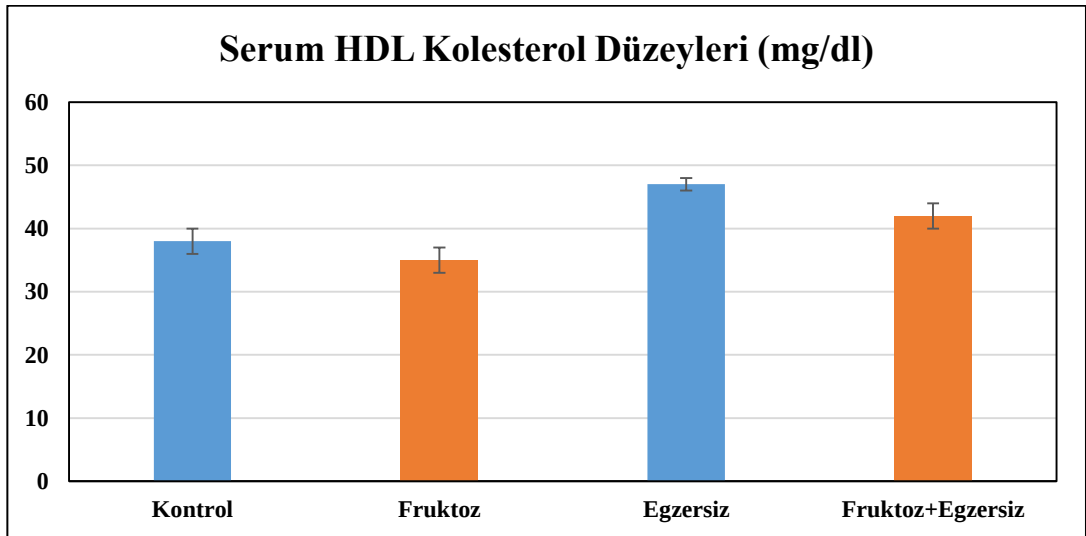
Fruktoz uygulaması yapılan grubu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda TG düzeylerinde artış gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Egzersiz uygulaması yapılan grup ile kontrol grubunu karşılaştırıldığında egzersiz grubunda TG düzeylerinde artış gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Fruktozla+egzersiz uygulaması yapılan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TG düzeylerinde çok az ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüş ($p>0,05$).

Egzersiz uygulanan grup fruktoz uygulanan gruba göre daha düşük TG düzeyi göstermiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Fruktoz+egzersiz uygulanan grubun değerleri egzersiz grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur ($p>0,05$). Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grubun değerleri fruktoz uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13, Şekil 27).



Şekil 28. Grupların LDL Kolesterol düzeyleri

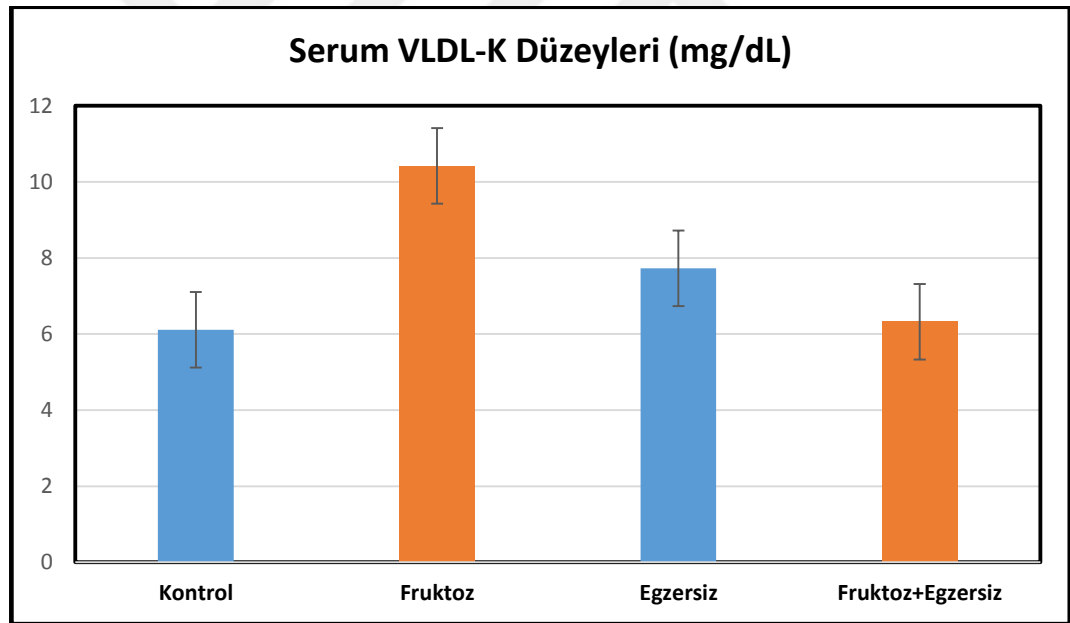
Grupların LDL-kolesterol seviyeleri karşılaştırıldığında; fruktoz uygulaması yapılan grup değerleri kontrol grubuna göre azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Egzersiz grubunun, kontrol grubu ve fruktoz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Fruktoz+egzersiz uygulanan grubun değerleri kontrol ve fruktoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük, egzersiz grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13, Şekil 28).



Şekil 29. Grupların HDL Kolesterol düzeyleri

Grupların HDL-K seviyeleri karşılaştırıldığında; fruktoz uygulaması yapılan grup değerleri kontrol grubuna göre azalmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Egzersiz grubunun kontrol grubu ve fruktoz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerde olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

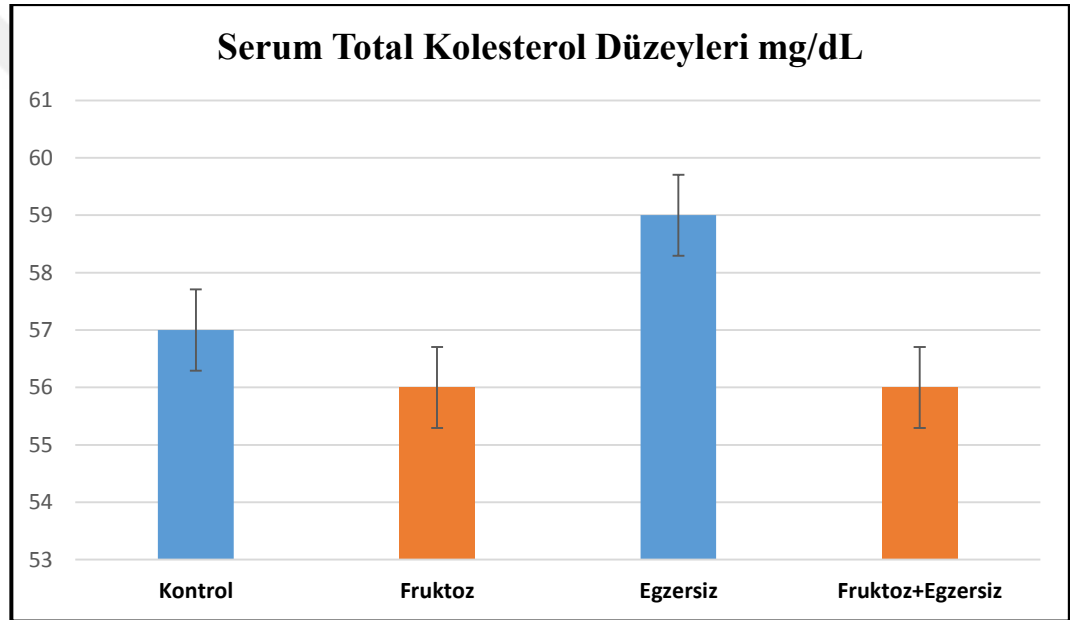
Fruktoz+egzersiz uygulanan grupta ise fruktoz etkisiyle HDL-kolesterol değerinin sadece egzersiz uygulanan gruba göre düştüğü, kontrol ve fruktoz gruplarının değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. ($p<0,05$) (Tablo 13, Şekil 29).



Şekil 30. Grupların VLDL Kolesterol Düzeyleri

Tüm grupların VLDL-K düzeyleri karşılaştırıldığında fruktoz ve egzersiz gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek değerler elde edilmiştir. Fruktoz uygulaması yapılan grubu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda VLDL-K düzeylerinde artış gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0,05$). Egzersiz uygulaması yapılan grubu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda VLDL-K düzeylerinde hafif artış gözlenmiş fakat istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Fruktoz+egzersiz grubunu kontrol ile karşılaştırdığımızda VLDL-K düzeylerinde 2 grup arasında fark gözlenmemiştir. ($p>0,05$). Egzersiz grubunun değerleri fruktoz+egzersiz grubundan yüksek bulunmuş ancak aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Fruktoz+egzersiz grubunun VLDL-K düzeyleri fruktoz grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 13, Şekil 30).



Şekil 31. Grupların Total Kolesterol düzeyleri

Grupların Total-K düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla egzersiz yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artma görülmüş, fruktoz ve fruktoz+egzersiz grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde hafif bir azalma görülmüştür. ($p>0,05$) Sonuç olarak gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 13, Şekil 31).

4.4. Serum Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR İndeksi Bulguları

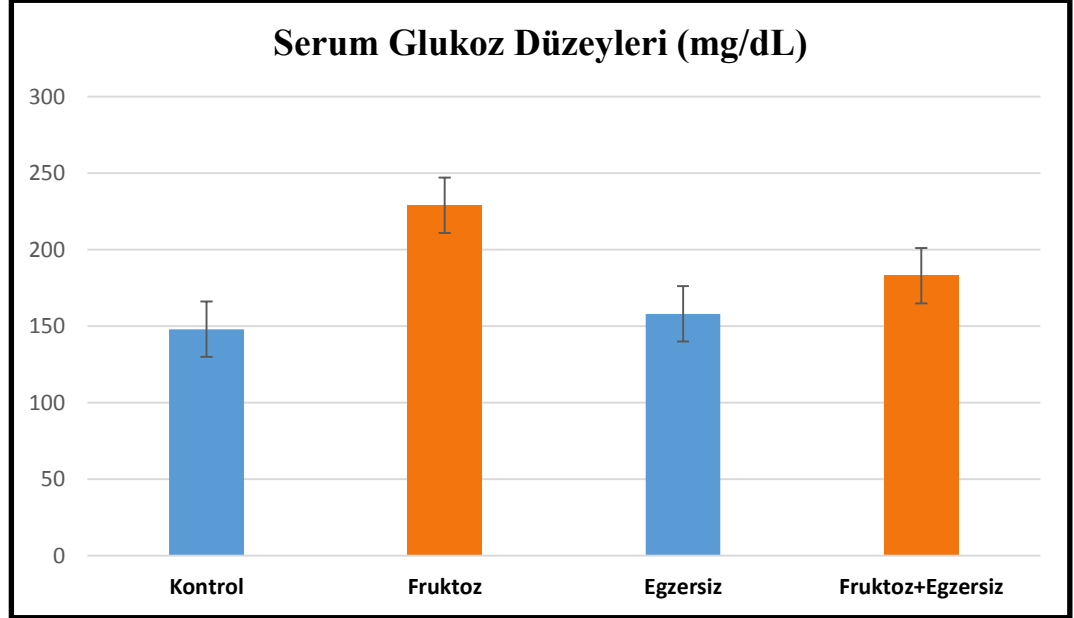
Tablo 14. Serum Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri

Gruplar	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (μ IU/mL)	HOMA-IR
Kontrol	148 $\pm$ 11	5,95 $\pm$ 1,21	2,18 $\pm$ 0,39
Fruktoz	229 $\pm$ 15 ^a	9,22 $\pm$ 0,21 ^a	5,22 $\pm$ 0,46 ^a
Egzersiz	158 $\pm$ 12 ^b	6,63 $\pm$ 0,55 ^b	2,59 $\pm$ 0,34 ^b
Fruktoz+egzersiz	183 $\pm$ 15 ^{a,c}	7,19 $\pm$ 1,03 ^b	3,25 $\pm$ 0,63 ^{a,b}

a: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

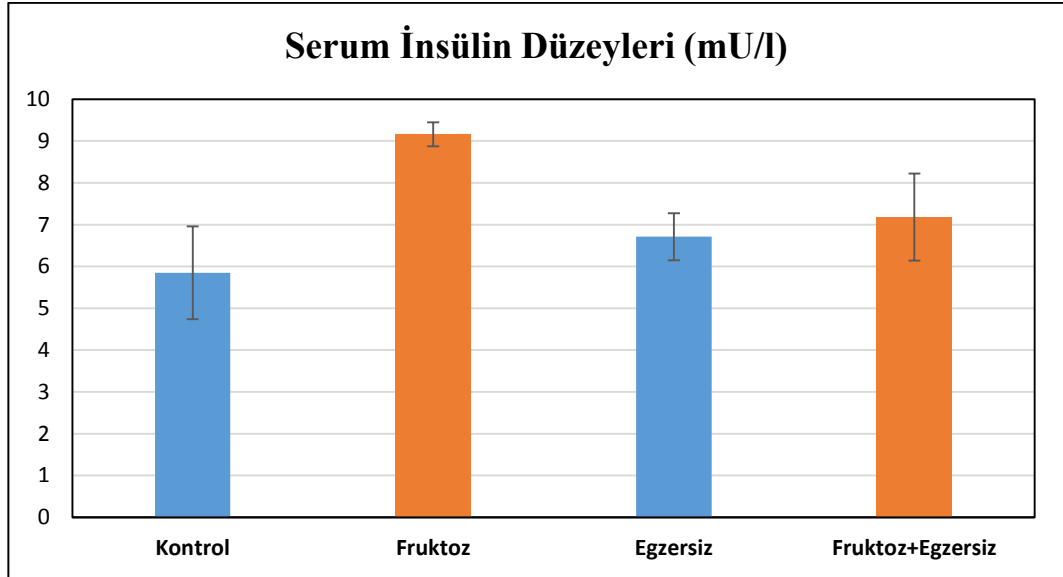
b: Fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

c: Egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

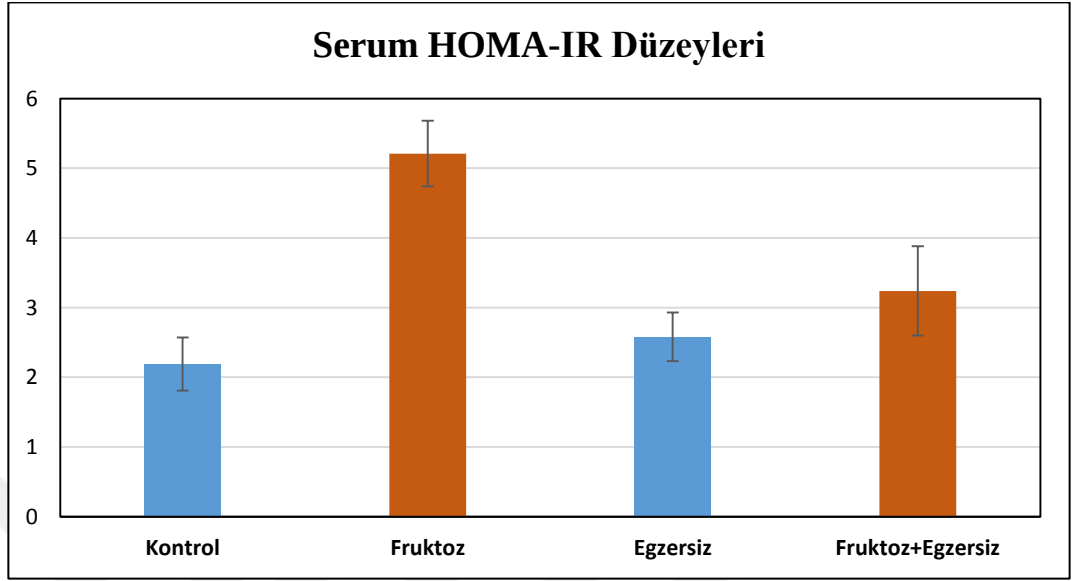


Şekil 32. Serum glukoz değerleri

Grupların glukoz düzeyleri kıyaslandığında fruktoz grubu ve fruktoz+egzersiz grubunun değerleri kontrol grubundan yüksek, egzersiz grubunun değerleri ise düşük bulunmuştur. En düşük glukoz değerleri egzersiz grubunda bulunmuştur. Fruktoz grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında glukoz düzeylerinde fruktoza bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Egzersiz uygulanan grubu kontrol grubuyla kıyasladığımızda glukoz düzeylerinde azalma görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Egzersiz grubu fruktoz grubu ile kıyaslandığında egzersizin olumlu etkisiyle fruktoz grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,05$). Fruktoz+egzersiz grubunu kontrol grubu ile kıyasladığımızda glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Fruktoz+egzersiz grubuyla fruktoz grubu arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir. ($p>0,05$). Fruktoz+egzersiz uygulanan grubun glukoz düzeyleri egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. ($p<0,05$) (Tablo 14, Şekil 32).



Şekil 33. Serum insülin düzeyleri



Şekil 34. Serum HOMA-IR düzeyleri

Grupların insülin ve HOMA-IR düzeyleri karşılaştırıldığında fruktoz uygulanan grubun değerleri diğer gruplardan yüksek iken kontrol grubunun değerleri diğer gruplardan daha düşük olarak bulunmuştur. Fruktöz grubunda kontrol grubuna göre insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0,05$). Egzersiz grubunda fruktoz grubuna göre insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür ($p<0,05$). Fruktöz+egzersiz grubunda fruktoz grubuna göre insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 14, şekil 33,34).

4.5. Karaciğer Dokusu FGF-21 ve PGC-1 α Düzeyleri

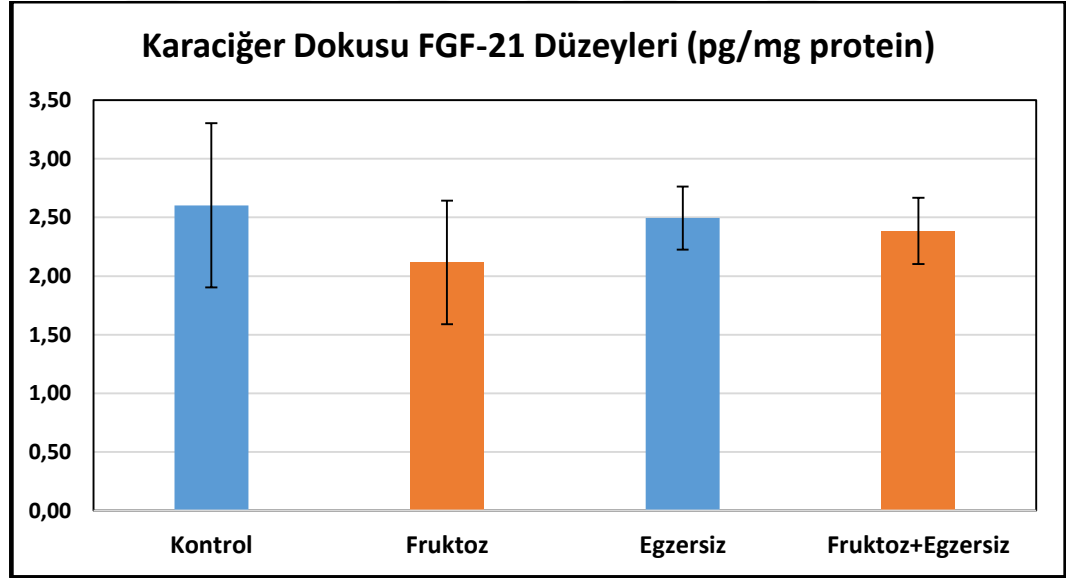
Tablo 15. Karaciğer dokusu FGF-21 düzeyleri

Gruplar	n	FGF-21 (pg/mg protein)
Kontrol	6	2,60 $\pm$ 0,70
Fruktoz	6	2,11 $\pm$ 0,52
Egzersiz	6	2,49 $\pm$ 0,27 ^b
Fruktoz+Egzersiz	6	2,38 $\pm$ 0,28

a: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

b: Fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

c: Egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$



Şekil 35. Karaciğer FGF-21 düzeyleri (Ortalama $\pm$ Standart Hata)

Kontrol grubu ile fruktoz grubu karşılaştırıldığında karaciğer dokusu FGF-21 düzeyinin fruktoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterdiği bulunmuştur ($p=0,337$; $p>0,05$), (Tablo 15, Şekil 35).

Kontrol grubu ile egzersiz grubu kıyaslandığında karaciğer dokusu FGF-21 düzeyinin egzersiz grubunda kontrol grubuna göre az miktarda azaldığı gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,749$; $p>0,05$) (Tablo 15, Şekil 35).

Kontrol grubunu fruktoz+egzersiz grubuyla karşılaştırdığımızda karaciğer FGF-21 düzeyinin fruktoz+egzersiz grubunda azalma gösterdiği bulunmuş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,423$; $p>0,05$) (Tablo 15, Şekil 35).

Fruktoz grubu egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmiştir ($p=0,048$; $p<0,05$). Egzersiz yapılan grubun karaciğer FGF-21 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 15, Şekil 35).

Fruktoz+egzersiz grubunun karaciğer FGF-21 düzeyleri fruktoz grubundan daha yüksek bulunmuştur fakat anlamlı bir istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,2$; $p>0,05$) (Tablo 15, Şekil 35).

Fruktoz+egzersiz grubunda egzersiz grubuna göre karaciğer FGF-21 düzeyi azalmış ancak aralarında anlamlı istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,631$; $p>0,05$) (Tablo 15, Şekil 35).

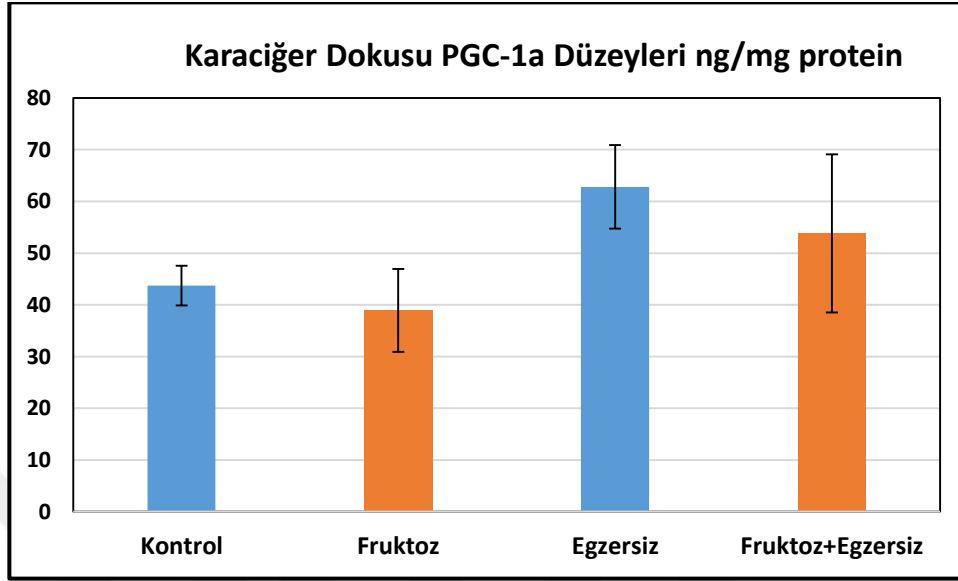
Tablo 16. Karaciğer dokusu PGC-1 α Düzeyleri

Gruplar	n	PGC-1 α (ng/mg protein)
Kontrol	6	43,71 $\pm$ 3,85
Fruktoz	6	38,93 $\pm$ 8,01
Egzersiz	6	62,80 $\pm$ 8,06 ^{a,b}
Fruktoz+Egzersiz	6	53,80 $\pm$ 15,29 ^b

a: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

b: Fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$

c: Egzersiz grubuyla karşılaştırıldığında $p<0.05$



Şekil 36. Karaciğer FGF-21 düzeyleri (Ortalama $\pm$ Standart Hata)

Kontrol grubu ile fruktoz grubu karşılaştırıldığında karaciğer PGC-1 α düzeylerinin fruktoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde azaldığı gözlenmiştir ($p=0,2$; $p>0,05$) (Tablo 16, Şekil 36).

Kontrol grubu ile egzersiz grubu karşılaştırıldığında karaciğer PGC-1 α düzeylerinin egzersiz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği gözlenmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$) (Tablo 16, Şekil 36).

Kontrol grubu ile fruktoz+egzersiz grubu kıyaslandığında karaciğer PGC-1 α düzeyleri fruktoz+egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış göstermiştir ($p=0,337$; $p>0,05$) (Tablo 16, Şekil 36).

Fruktoz grubu ile egzersiz grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,004$; $p<0,05$). Egzersiz grubunda daha yüksek PGC-1 α düzeyleri bulunmuştur (Tablo 16, Şekil 36).

Fruktoz+egzersiz uygulanan grubun karaciğer PGC-1 α düzeyleri fruktoz uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,037; p<0,05) (Tablo 16, Şekil 36).

Egzersiz grubuyla fruktoz+egzersiz grubu karşılaştırıldığında, fruktoz+egzersiz grubunda karaciğer PGC-1 α düzeyi düşmüş ancak aralarında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamıştır (p=0,2; p>0,05) (Tablo 16, Şekil 36).

4.6. Real Time QRT-PCR mRNA Ekspresyon Düzeyleri

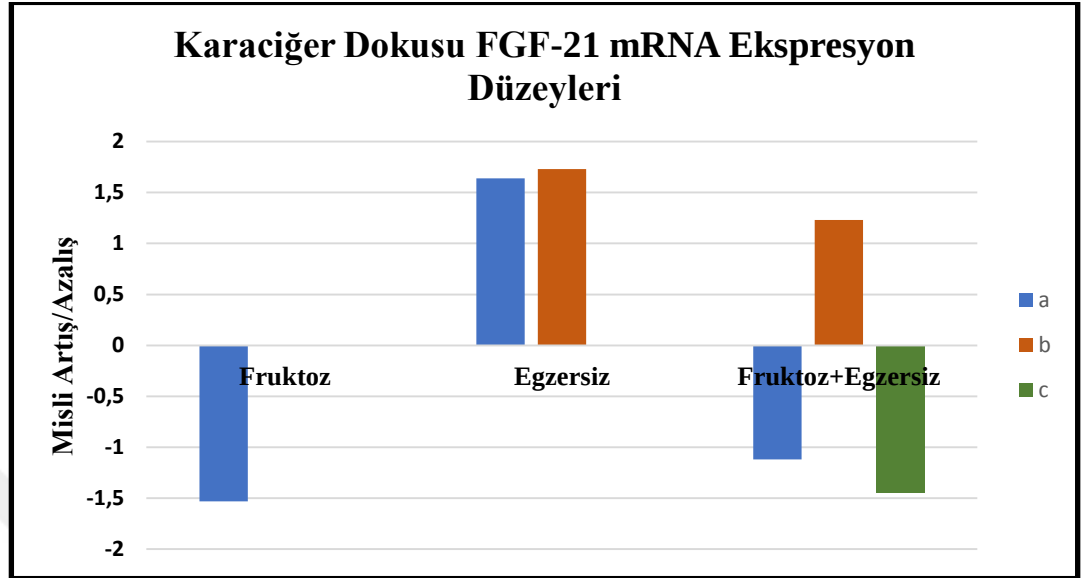
Tablo 17. FGF-21 ve PGC-1 α mRNA misli değişimi

Gruplar	FGF-21 mRNA Misli Değişimi			PGC-1 α mRNA Misli Değişimi		
Fruktoz	-1,53 ^a			-1,23 ^a		
Egzersiz	1,66 ^a	1,72 ^b		1,56 ^a	1,79 ^b	
Fruktoz+Egzersiz	-1,12 ^a	1,23 ^b	-1,45 ^c	0,78 ^a	1,47 ^b	-1,19 ^c

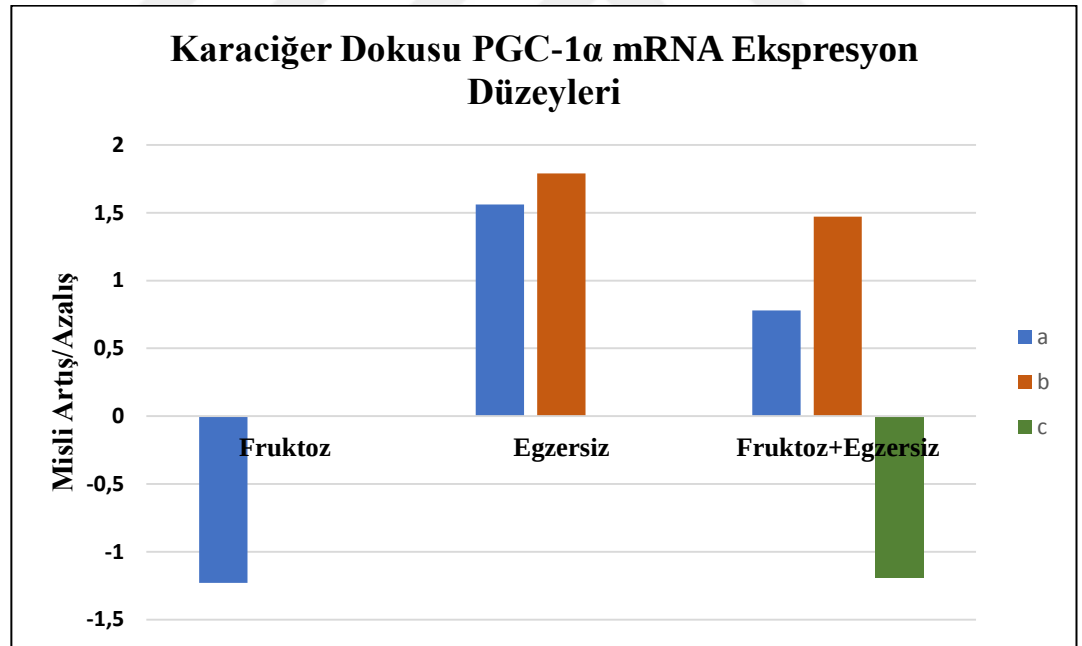
a: Kontrol grubuna göre misli değişimler uyarılma (+) ve baskılanma (-) olarak ifade edilmiştir.

b: Fruktoz grubuna göre misli değişimler uyarılma (+) ve baskılanma (-) olarak ifade edilmiştir.

c: Egzersiz grubuna göre misli değişimler uyarılma (+) ve baskılanma (-) olarak ifade edilmiştir.



Şekil 37. FGF-21 mRNA ekspresyon düzeyleri



Şekil 38. PGC-1α mRNA ekspresyon düzeyleri

Araştırma verilerimize göre FGF-21 ve PGC-1α'nın karaciğer dokusu mRNA ekspresyon seviyelerine baktığımızda; fruktoz uygulanan grubun düzeyleri kontrol grubuna göre FGF-21 1,53 misli; PGC-1α 1,23 misli azalmıştır. Aksine egzersiz uygulanan grupta FGF-21'in mRNA ekspresyonu kontrol

grubuna göre 1,66 misli, fruktoz uygulanan gruba göre 1,72 misli artmıştır (Tablo 17, Şekil 37,38).

Egzersiz uygulanan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,56 misli, fruktoz uygulanan grupla kıyaslandığında PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,79 misli artış göstermiştir (Tablo 17, Şekil 37,38).

Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla FGF-21'in mRNA ekspresyonu 1,12 misli azalırken, PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 0,78 misli artmıştır. Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta fruktoz uygulanan gruba göre FGF-21'in mRNA ekspresyonu 1,23 misli, PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,47 misli artmıştır. Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta egzersiz uygulanan gruba göre FGF-21'in mRNA ekspresyonu 1,45 misli, PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,19 misli azalmıştır (Tablo 17, Şekil 37, 38).

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Temelinde yatan esas fizyopatolojik olayın, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direnci olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri, hareketsiz yaşam tarzı, beslenme alışkanlığında değişimler MetS oluşumunu tetiklemektedir. Buna bağlı olarak çevresel ve genetik etkenler sonucu oluştuğuna inanılan bu tablo, dünyada ve ülkemizde giderek daha fazla sıklıkla görülmektedir.

Literatürde MetS gelişimi ile yüksek fruktoz tüketimi arasında ilişki olduğunu düşündüren klinik ve epidemiyolojik birçok kanıt mevcuttur (3, 30, 36, 172). Toop ve ark. (173) yaptığı yakın tarihli bir meta-analiz, fruktozdan zengin içecek tüketiminin vücut ağırlığı artışına, yüksek sistolik kan basıncına, hiperglisemiye, hiperinsülinemiye ve artmış serum TG düzeylerine yol açtığını göstermiştir. Diyet ile yüksek miktarda fruktoz alımının MetS gelişimine katkıda bulunduğuna dair son yıllarda yapılmış insan ve hayvan araştırmaları mevcuttur. Fruktozla beslenen ratlar MetS belirtilerini ortaya çıkardığından, insan durumunun deneysel bir modeli olarak kullanılırlar. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda fruktozla beslenmenin insülin rezistansı ve buna bağlı olarak hiperinsülinemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, dislipidemi ve obezite gibi MetS bileşenlerine neden olduğu tespit edilmiştir (32, 42). Bu nedenle, yüksek fruktoz içeren diyetler deney hayvanlarında MetS’de gözlenen değişikliklerin indüklenmesi, sebep olan mekanizmaların tanımlanması ve hastalığın önlenmesi/tedavisi konusunda yeni stratejilerin geliştirilmesi için kritik bir öneme sahiptir.

Aşırı fruktoz tüketiminin oluşturacağı metabolik değişiklikleri, bu değişiklikler üzerine egzersizin iyileştirici etkilerini belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda fruktoz aracılı MetS modeli oluşturmak amacıyla, ratlara 10 hafta

boyunca %20 fruktoz içeren içme suyu verilmiştir. Deney süresince grupların ağırlık değişimleri, sistolik kan basınçları ile serum TG, HDL-K, glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri MetS oluşumunu belirlemek için ölçülmüştür. Ayrıca diğer serum lipid parameterleri ölçülerek fruktozun ve egzersizin bu parametrelere olan etkisi değerlendirilmiştir. 4 grup üzerinde yürütülen çalışmamızda kontrol, egzersiz, fruktoz ve fruktoz eşliğinde egzersiz uygulanan gruplar oluşturulmuştur.

Fruktozla beslenen ratlarda gözlemlenen metabolik değişiklikler, deneyin dizaynına bağlı olarak çalışmalar arasında oldukça farklıdır. Bu farklılık; kullanılan ratın cinsine (Wistar veya Sprague-Dawley gibi), fruktoz uygulama yolu ve miktarına (diyet (%60), oral uygulama (8 g / kg) veya içme suyu (%10-20)), deneyin başlangıcındaki hayvanların yaşına (genç veya yetişkin) bağlıdır. Ayrıca literatürde fruktoz uygulama süresi standart değildir (4, 6 veya 8 hafta gibi) (4).

Literatürdeki bir çalışmada Sanchez Lozada ve ark. (174) fruktoz (%10), 8 hafta boyunca içme suyunda ve yüksek fruktozlu (%60) diyeti, yetişkin (90 günlük) erkek Sprague-Dawley sıçanlarına uygulamış her iki grupta da fruktoz uygulamasının sistemik hipertansiyon, hiperürisemi ve hipertrigliseremiye indüklediğini göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada Roglans ve ark. (175) içme suyunda 2 hafta süreyle fruktoz (% 10) alan Sprague-Dawley ve Wistar sıçanlarını kullanılmıştır. Sprague-Dawley sıçanlarında hipertrigliseremi ve hepatik steatoz bildirilmiştir. Ayrıca yetişkin Sprague-Dawley sıçanlarında MetS'nin bulguları gelişirken, yetişkin Wistar sıçanları kardiyovasküler sistem açısından daha sağlıklı bir serum biyokimyasal profil göstermiştir. Çalışmamızda fruktozun içme suyu yoluyla verilmesine karşı daha hassas olduğu bildirilen yetişkin erkek Sprague-Dawley cinsi ratlar kullanılmıştır. 10 hafta boyunca içme sularına %20 oranında fruktoz ilave edilmiş ve deneyin sonunda fruktoz aracılı MetS oluşumu değerlendirilmiştir. Fruktoz verilen ratlarda kilo artışı, özellikle hipertrigliseridemi olmak üzere dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi

gelişmiştir. Yine bu grupta insülin ve HOMA-IR düzeyi anlamlı düzeyde artmıştır. Böylelikle MetS modeli başarı ile gerçekleştirilmiştir.

Sedanter yaşam, tip 2 DM, obezite, KVH ve MetS açısından risk faktörüdür (6). Yaşam tarzı değişikliği ile egzersiz MetS prevelansında azalma sağlamaktadır. Egzersizin KVH hastalıkları azaltmada etkisi bu hastalıkların oluşmasında önemli risk faktörleri olarak kabul edilen obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabeti önleme ve tedavisindeki etkisine bağlanmaktadır (60). Bu bağlamda DM, KVH için ciddi risk oluşturan MetS'nin tedavisi ve önlenmesinde egzersizin önemi ilgimizi çekmiş, çalışma dizaynımız egzersizin metabolik değişimlere olan etkisi üzerine şekillenmiştir.

Çalışmamızda, fruktoz uygulaması sonucu ratların vücut ağırlıklarının önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Deneyin başlangıcında ve sonunda ölçülen ağırlıklar değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre fruktoz grubunda anlamlı artışlar olduğu tespit edilmiş, fruktoz grubunun ağırlık değerleri tüm gruplara göre yüksek bulunmuştur. Bu durum yüksek fruktoz içerikli diyetle beslenmenin obezite için önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Rizkalla ve ark. (176) fruktoz içerikli diyetle beslenenlerde, pek çok genetik ve çevresel faktör tarafından da etkilenen obeziteye yatkınlık oluştuğunu göstermiştir. Hwang ve ark. (32) yüksek fruktozlu diyetle besledikleri Sprague-Dawley cinsi ratlarda çalışmanın sonunda kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarının ve sistolik kan basınçlarının arttığını göstermiştir. Araştırmacılar oluşan hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi, fruktozla beslenen sıçanlarda hipertansiyon ile ilişkilendirmiştir. Bizim çalışmamızda da fruktoz grubunda belirgin kilo artışı ile beraber sistolik kan basıncı yüksekliğine, TG ve insülin yüksekliği eşlik etmiştir. MetS'nin neden olduğu esansiyel hipertansiyonun pataogenezinde en önemli faktör insülin direnci olup fruktoz tarafından üretilen TG'ler, yağ dokuda birikerek insülin direncine neden olmaktadır.

Çalışmamızda ratlara uygulanan aerobik koşu egzersizinin vücut ağırlığı artışını önleme üzerine olumlu etkiye sahip olduğu, egzersiz uygulaması yapılan grubun ağırlık değerlerinin hem kontrol grubundan hem de fruktoz grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum egzersizin kilo kontrolündeki önemini yansıtmaktadır. Coll Risco ve ark. (177) 8 hafta boyunca interval aerobik egzersiz programının uygulandığı obez ratlarda, egzersizin vücut ağırlıklarında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir Böylece egzersizin kilo kaybı açısından yararlı etkileri gözlemlenmiştir. Çalışmamızda fruktoz eşliğinde egzersiz yapılan grubun ağırlığı fruktoz grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Bu durum literatürdeki fruktoz uygulamasının vücut ağırlığında artışa neden olduğu ve aerobik egzersiz sonrası vücut ağırlığının anlamlı derecede azaldığını ortaya koyan yayınlar ile paraleldir (72, 178).

MetS bileşenlerinden obezite parametresini değerlendirdiğimiz Lee indeks değerlerini incelediğimizde; fruktoz grubunun Lee indeks değerlerinde diğer gruplar ile karşılaştırıldığında net bir şekilde artış gözlenmiş ve ratların obez oldukları görülmüştür. Egzersiz ve fruktoz verilerek egzersiz yapılmış grupların Lee indeks değerlerinin fruktoz grubundan anlamlı düzeyde düşük olması egzersizin Lee indeksini düşürdüğünü ve fruktoza bağlı kilo alımını iyileştirdiğini göstermektedir.

Lee indeksi, insanlarda VKİ'ye eşdeğer olan ve obezite durumunu tanımlamak için kullanılan bir biyobelirteçtir. Ratlarda antropometrik profilleri ve obeziteyi doğrulamak için ölçülür ve vücut yağ fazlalığının bir göstergesi olarak kullanılabilir (165). Çalışmamızda egzersize bağlı Lee indeksi ve vücut ağırlıklarının düşüklüğü dolaylı olarak bu grubun vücut yağ kütlesinin azaldığını düşündürmektedir. Böylece egzersiz ile MetS'nin visseral adipositeye bağlı gelişen olumsuz metabolik etkileri bertaraf edilebilir. Caponi ve ark. (179) düzenli egzersiz uygulamasının vücut kompozisyonunu değiştirdiğini ve yağ asitleri emilimini harekete geçirdiğini, vücut yağ kütlesini azalttığını doğrulamıştır. Bir başka çalışmada Yan ve ark. (180) yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda 6 hafta

boyunca haftada 3 gün uygulanan yüzme egzersizinin, iç organlardaki yağ kütlesini, kan basıncını ve adipositeyi önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca hayvanların vücut ağırlıklarında %22, Lee indeks değerlerinde %7 azalma görülmüştür. Başka bir çalışmada Resende ve ark. (181) hindistan cevizi yağı takviyesi alan ratlarda egzersizin vücut kompozisyonu ve lipid profili üzerindeki etkilerini araştırmış, fiziksel aktivitenin lipid parametreleri üzerinde olumlu etkisini ortaya koymuş ve Lee indeks değerlerinde düşüş olduğunu göstermişlerdir. Egzersizin Total-K, LDL-K ve VLDL-K seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir.

Literatürde fiziksel egzersizin lipid metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen yayınlara göre fiziksel egzersiz yapanlar, hareketsiz olanlara kıyasla daha yüksek HDL-K ve daha düşük LDL-K ve VLDL-K düzeyleri gösteren daha iyi lipid profiline sahiptir (182, 183).

MetS ile ilişkili dislipidemi, özellikle yüksek TG ve düşük HDL-K seviyeleri ile karakterizedir. MetS'nin tanı kriterlerinden biri artmış serum TG düzeyidir. Çalışmamızda TG düzeylerinin fruktoz kullanan grupta diğer gruplardan, özellikle kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum fruktozun tetiklediği de novo lipogenez ile açıklanabilir. Ratlarda fruktoz ile oluşturduğumuz MetS modelinde TG seviyelerindeki artış literatür verileriyle paralellik göstermektedir (4, 184). Bocarsly ve ark. (185) ratlara 8 hafta boyunca fruktoz (%55) ve sükroz vermişler, toplam kalori alımı arasında hiçbir fark olmamasına rağmen fruktozla beslenen hayvanların sükrozla beslenen hayvanlardan daha fazla ağırlık kazandıklarını gözlemlemişlerdir. Aynı çalışma 6 ay uzatıldığında fruktozla beslenen ratlarda, esas olarak karın bölgesinde yağ dokusu birikimi ve serum TG seviyelerinde artış görülmüştür.

Çalışmamızda egzersiz grubunun TG düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu durum egzersize adaptasyon sürecinde, artmış lipid oksidasyonuna ve enerji üretimi için dolaşımdaki lipidlerin artışına ek olarak

Çalışma süremizin kısalığına bağlanabilir. Çalışmamıza benzer bir çalışmayı Botezelli ve ark. (178) yapmıştır. Kontrol, fruktoz (%60), kısa ve uzun aerobik egzersiz, fruktoz-kısa egzersiz ve fruktoz-uzun egzersiz grupları oluşturularak egzersizin fruktoza bağlı yağlı karaciğer hastalığına etkisi incelenmiştir. Çalışmacılar kısa (28 gün) egzersiz yapılan gruplarda TG düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulmuşlar, egzersiz programının uzatılması ile (90 gün) TG düzeylerin düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu bağlamda 70 günlük egzersiz programımızın TG düzeylerini egzersiz grubunda dşremediğini yorumlayabiliriz. Fruktoz+egzersiz uyguladığımız grupta ise kontrol grubuna göre aynı nedenle bir fark gözlemlenememiştir.

Çalışmamızda fruktoz grubunda grlen artmış TG düzeyleri fruktozun lipojenik özelliği ile açıklanmıştır. Artmış fruktoz kökenli karbonlar kontrolsüz bir şekilde lipogeneze kullanılarak, hepatik VLDL-K ve TG sentezinin artmasına neden olmaktadır (86). Fruktoz+ egzersiz uygulanan grupta TG düzeyleri fruktoz verilen gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu düşüş aerobik egzersize bağlı artan TG tüketime bağlanabilir. Literatürdeki çeşitli çalışmalar egzersizin MetS modelinde oluşan TG artışını önlediğini göstermiştir (177, 186-190). 51 çalışmayı içeren önemli bir meta-analizde Sanchez ve ark. (191), 12 hafta ve daha fazla aerobik egzersizin ardından deneklerin TG düzeylerinde ortalama %3,7 azalma, HDL-K düzeylerinde ortalama %4,6 artma ve LDL-K düzeylerinde %5 azalma olduğunu göstermişlerdir. Özetle fruktozun lipojenik zellikleri, TG düzeylerinde büyük artışlarla ilişkilidir. Bu bağlamda, egzersiz uygulamasının, özellikle aerobik egzersizin, TG yksekliliğini azalttığı çalışmamızda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda grupların HDL-K seviyeleri karşılaştırıldığında; en yüksek değerlerin egzersiz grubunda olduğu, egzersiz grubu değerlerinin kontrol ve fruktoz uygulaması yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Fruktoz+egzersiz uygulanan grupta ise fruktoz etkisiyle HDL-K değerinin sadece egzersiz uygulanan gruba göre düştüğü, kontrol ve fruktoz

gruplarının değerlerinden egzersizin etkisiyle istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde MetS için tek başına aerobik egzersiz uygulanan katılımcılarda yapılan çalışmaların meta analizi, HDL-K düzeyinde yükselme ve LDL-K seviyesinde minimum değişiklikler olduğunu göstermiştir. Gordon ve ark. (190) bu meta analizinin bulguları çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Yine aynı meta analizde, aerobik egzersizi takiben vücut ağırlığındaki azalmalar, Total-K ve LDL-K'da önemli bir düşüşe ve HDL-K seviyelerinde önemli bir yükselmeye neden olmuştur. Aerobik egzersiz ve diyet kısıtlaması yoluyla fazla kilo kaybı, MetS önlenmesi ve tedavisinde en etkili yaşam tarzı değişikliğidir.

Çalışmamızda da aerobik egzersizin yapıldığı grupta HDL-K seviyelerinin diğer gruplardan yüksek, LDL-K seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızı destekleyen bir çalışmada Coll risco ve ark. (177) 8 hafta boyunca interval aerobik egzersiz programı uygulandıkları obez ratlarda, egzersizin etkisiyle Total-K ve LDL-K seviyelerinde azalma, HDL-K seviyelerinde artış olduğunu bulmuşlardır.

Egzersiz, kas dokusunun serbest yağ asitlerini alıp okside etmesini ve kasta LPL aktivitesini artırır. LPL'deki artış, HDL-K'yı artırırken TG'yi düşürür. Nikkila ve ark. (192) aerobik egzersiz programına alınan deneklerin serum lipit profili, yağ dokusu ve iskelet kası iğne biyopsi örneklerinde LPL aktivitesi ölçülmüştür. Egzersiz grubu kontrollere göre daha yüksek ortalama HDL-K seviyeleri göstermiştir. Yağ dokusu ve kas dokusunun LPL aktivitesi egzersiz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür. Egzersiz yapan kişilerin yüksek HDL-K seviyeleri, artan LPL aktivitesi ve buna eşlik eden TG açısından zengin lipoproteinlerin hızlı dönüşüyle açıklanmıştır.

Özetle aerobik egzersizin HDL-K'yı arttırdığı yönündeki literatür verileri çalışmamızdaki verilerle paralellik göstermektedir. Çalışmamızda egzersiz grubu

HDL-K düzeylerinde artış olmuş, fruktozla birlikte egzersiz uygulanan grubun HDL-K düzeyleri ise egzersiz grubu hariç diğer gruplardan yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda Total-K, LDL-K ve VLDL-K ölçülerek egzersizin ilgili parametreler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Fruktoz ile oluşturulan MetS modelinde fruktoz grubunda TG'lere ek olarak VLDL-K'de anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Bu durum fruktoz grubunda artmış olan TG düzeyine bağlanmıştır. Fruktoz grubundaki yüksek TG ve düşük HDL-K düzeyleri modelimizde MetS kriterleri ile uyumludur. Ancak bu grupta Total-K ve anlamlı olarak VLDL-K artışı dislipidemik profile uygun iken istatistiksel olarak anlamlı olmasada ilginç bir şekilde LDL-K düzeyleri hafif düşmüştür.

Yapılan çalışmalar sayesinde egzersizin lipid ve lipoprotein profilleri üzerindeki etkileri oldukça iyi bilinmektedir. Aerobik egzersiz programı uygulanan bireyler ve hareketsiz denekler arasındaki Total-K ve TG düzeyleri arasındaki farklılıkları vurgulayan çok sayıda çalışma mevcuttur (188, 189). Lampman ve ark. (188) çalışmasında, tek başına egzersiz programı, TG yüksekliği olan, diyabetik ve obez olmayan bireylerde insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını artırmış, TG ve kolesterol düzeylerini düşürmüştür. Mevcut fikir birliğine göre, fiziksel olarak aktif bireyler, hareketsiz bireylere kıyasla daha yüksek seviyelerde HDL-K ve daha düşük TG, VLDL-K ve LDL-K seviyelerine sahiptir. Bu veriler egzersizle elde ettiğimiz lipid profili ile kısmen tutarlıdır. Çalışmamızda egzersiz uygulanan grubun LDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşerken VLDL-K anlamlı olmayacak düzeyde hafif artmıştır. Bu durum bu grupta kontrol grubuna göre artmış TG düzeyleri ile açıklanabilir. Fruktoz eşliğinde egzersiz uygulanan grubun Total-K düzeyi kontrol grubuna göre düşmüş ve egzersizin faydalı etkisiyle LDL-K düzeyleri kontrol ve fruktoz grubuna göre anlamlı olarak düşerken, VLDL-K'de fruktoz grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır.

Çalışmamızda fruktozun sistolik kan basıncı üzerine etkisi ve egzersizin düzeltici olup olmadığı araştırılmış ve fruktoz verilen gruplarda kan basınçlarının arttığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda grupların sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında fruktoz verilen grubun değerleri diğer gruplarınkinden yüksek bulunmuş, egzersiz uygulaması yapılan grubun değerleri ise tüm gruplarınkinden düşük bulunmuştur. Bu durum egzersizin faydalı etkisini göstermektedir. Fruktoz+egzersiz uygulanan grubun kan basıncı değeri egzersizin iyileştirici etkisine rağmen kontrol ve egzersiz grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum fruktozun kan basıncını artırıcı etkisiyle açıklanmıştır.

Fruktozun kan basıncını nasıl artırdığı tam olarak bilinmemekle birlikte hiperürisemi, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve dolaşımdaki artmış katekolamin seviyeleri, RAS aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II seviyesi ve Endotelin-1 ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktörlerin artışının neden olduğu ileri sürülmüştür. Bu faktörlerin büyük bir kısmı, fruktoz tarafından indüklenen insülin direnci ile yakından ilişkili olup en çok suçlanan ürik asit yükseklidir.

Feigh ve ark. (52) yeni teşhis edilen esansiyel hipertansiyon ve yüksek ürik asit tanısı alan ergenlerin üçte ikisinin, ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol ile tedavi edildiğinde kan basıncını normalleştirdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma, ürik asidi, artmış kan basıncının biyokimyasal aracısı olarak açıkça belirtmiştir. Farah ve ark. (53) farelerde yüksek fruktozlu (%60) yem tüketiminin, sempatik sinir sistemi ve Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sisteminin aktivasyonu ile ilişkili olabilecek noktörsal hipertansiyon ve otonomik dengesizlik oluşturduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda fruktoz+egzersiz grubunun fruktoz grubundan anlamlı düşük sistolik kan basıncı değerleri fruktozun neden olduğu kan basıncı yükseklğine egzersizin iyileştirici etkisini göstermektedir.

Mostarda ve ark. (193) çalışmamıza benzer şekilde ratlarda içme suyunda yüksek fruktoz (%10) uygulamasının MetS gelişmesine neden olduğu, diastolik kan basıncını arttırdığı ve 10 hafta boyunca uygulanan aerobik egzersizin bu artışı düzelttiğini göstermiştir. Bir başka çalışmada Collins ve ark. (194) hipertansif ratlarda günlük yapılan egzersizin arter kan basıncını azalttığını göstermişlerdir. Kuller ve ark. (195) mevcut antihipertansif rejimlerin kan basıncı ile ilişkili KVH risk faktörlerini tamamen ortadan kaldıramadığı ve birçok zararlı yan etkiyle ilişkili olduğunu söylemiştir. Bu nedenle hipertansif bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak için tasarlanmış ek tedavi rejimlerinin başında egzersiz gelmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda aerobik interval egzersizinin kan basıncını düşürdüğü ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Aerobik egzersizin arteryal kan basıncını düşürmek için güvenilir bir terapötik yaklaşım olduğu vurgulanmıştır (196, 197).

Çalışmamızda fruktoz aracılıklı MetS modelinde önemli bileşenlerden olan kan insülin, glukoz düzeyleri ve insülin direnci (HOMA-IR) parametreleri ölçülmüş egzersizin koruyucu ve tedavi edici etkisi incelenmiştir. Çalışmanın fruktoz grubunda beklediğimiz gibi glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır.

Glukoz çeşitli dokularda; glikojen, pürivat ve hatta lipid sentezi için kullanılabilir. Fruktoz metabolizması ise, oksidatif zincirde enerji üretebilen veya kan dolaşımına verilen lipid sentezi için karbon iskeleti sağlayabilen karaciğerde meydana gelir. Bu özellik fruktozu oldukça lipojenik bir besin maddesi yapar sadece TG olarak depolanabilir (42). Fruktoz tarafından üretilen TG'ler, insülin direncinde ve ardından dolaşımdaki glukoz düzeylerinin artmasında anahtar rol oynar. Fruktoza bağlı dolaşımdaki yüksek TG, lipid ve karbohidrat oksidasyonunda dengesizliğe neden olur. Sonuç olarak plazma glukozu ve pankreastan insülin salınımı artar. Bu bilgilerin ışığında kontrol grubuna göre fruktozlu gruplarda artmış glukoz düzeyleri açıklanabilir.

MetS'nin temelinde insülin direnci olup, yüksek fruktoz tüketimi, bir dizi hayvan modelinde insülin direncini ve MetS'nin diğer belirtilerini indükler (36, 172, 198). Bozulmuş glukoz düzeyleri, insülin direnci ve hiperinsülinemi MetS'nin önemli kriterlerindendir. Stanhope ve ark. (38) fruktozla oluşturulan MetS modellerinde bu parametrelerin önemli derecede değiştiğini göstermişlerdir. İnsülin direncinin tedavisinde kilo kaybı ve egzersiz kritik rol oynar ve bunlar MetS tedavisinde anahtar unsurlar olarak kabul edilir. Literatürde fiziksel aktivite seviyeleri ile insülin duyarlılığı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (7, 8). Olsen ve ark. (70) sağlıklı genç erişkinlerde azalmış günlük fiziksel aktivitenin, insülin duyarlılığında azalma ve abdominal obesitede artış gibi olumsuz metabolik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, artan fiziksel aktivite, metabolik bozukluklar sırasında insülin direncinin gelişmesini önlemek için en etkili yoldur. Eriksson ve ark. (61) tek bir egzersiz seansının ailede tip 2 diyabet öyküsü olan normal veya insüline dirençli kişilerde, insülin direnci olan obez bireylerde ve tip 2 diyabetli hastalarda insülin aracılı glukoz kullanımını artırdığını, egzersize devam edilmesinin insülin duyarlılığını geliştirdiğini göstermiştir.

Çalışmamızda egzersiz grubunda fruktoz grubuna göre serum glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı derecede düşmüştür. Bu durum literatür verilerine paraleldir. Lund ve ark. (199) egzersizin, insüline bağlı olmayan GLUT-4 reseptörlerini uyararak glukozun kas hücrelerine alınmasını artırıp kan glukoz düzeyini düzenlediğini bildirmişlerdir. Fruktoz+egzersiz yapılan grupta ise fruktoz grubuna göre insülin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür. Bu durum egzersizin insülin duyarlılığını artırması ile açıklanabilir. Bu verilerimiz Bottezelli ve ark. (178) çalışması ile uyumludur. Araştırmacılar fruktoz grubuna göre (%60) fruktoz-kısa ve fruktoz-uzun aerobik egzersiz uygulamasının insülin duyarlılığını artırdığını bulmuşlardır. Bu bağlamda çalışmamızın verileri fiziksel egzersizin insülin direnciyle mücadelede güçlü bir silah olduğunu gösteren literatürle uyumludur.

Çalışmamızın ikinci kısmında FGF-21 ve PGC-1 α düzeyleri incelenmiştir. Karbohidrat, yağ asidi ve enerji metabolizmasında FGF-21 ve PGC-1 α 'nın önemli roller üstlendiği ve bozulmuş metabolik süreçlerde yararlı etkilerinin olabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla MetS'de düzeylerinin araştırılması patogenez için kıymetli bilgiler verebilir. Yine FGF-21 ve PGC-1 α egzersizin MetS'deki iyileştirici etkilerine aracılık edebilir. Bu bağlamda çalışmamızda bu 2 proteinin MetS ve egzersizdeki değişimleri, karaciğer dokusunda gen ekspresyon ve protein düzeyleri üzerinde incelenmiştir.

FGF-21 ve PGC-1 α hayvan modellerinde glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde çok sayıda yararlı etkiye sahip metabolik düzenleyicidirler. Yapılan çalışmalarda obesite, Tip 2 DM ve MetS'de görülen metabolik komplikasyonlar ile ilişkili oldukları görülmüştür. Çalışmamızda ratlarda kc gen ekspresyon ve doku düzeyleri fruktoza bağlı MetS modelinde değerlendirilmiş egzersizin metabolik komplikasyonları düzeltici etkisi bu parametreler üzerinden araştırılmıştır.

2005 yılında Kharitonov ve ark. (103) FGF-21'in fare adipositleri ve primer insan adiposit hücre kültürlerinde GLUT-1 transkripsiyonunu upregüle ederek glukoz alımını arttırdığını göstermişlerdir Ayrıca bu fonksiyonundan dolayı diabetesin tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir protein olarak görülmüştür.

FGF-21, karaciğerde glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezi uyarır; ancak glikojenolizi stimüle etmez (101, 104). Hem insanlarda hem de hayvanlarda, obezite, insülin direnci, hipertrigliseridemi, NAFLD ve tip 2 DM (108, 119, 122, 131) ile ilişkili olarak dolaşımdaki FGF-21 seviyeleri yükselir ve MetS ve obeziteden bağımsız tip 2 diyabet gelişimini tahmin eder (125).

İnsanlarda glukoz alımının etkileri, kısmen, glukoz alımından sonra serum glukoz seviyelerini ölçen ve diyabet tanısı için altın standart olan glukoz tolerans testi gerçekleştirilerek kolayca değerlendirilebildiğinden, iyi anlaşılmıştır. Ayrıca insülin hormonu, glukoz alımının akut metabolik etkilerini değerlendirmek ve kişinin diyabet ve KVKH geliştirme riskini araştırmak için kolayca ölçülebilir. Ancak, fruktoza karşı vücudun metabolik cevabının belirlenmesi çok daha zordur ve sonuç olarak, bozulmuş veya değiştirilmiş fruktoz metabolizmasının uyarılması için eşdeğer bir test yoktur. Ancak son zamanların popüler araştırma konusu olan FGF-21'in fruktoz alımını takiben güçlü bir şekilde arttığı Dushay ve ark. tarafından gösterilmiştir (132). FGF21'in, karbohidrat ve lipid metabolizması üzerindeki düzenleyici fonksiyonları her geçen gün daha iyi anlaşılmasında diyetle FGF-21 gen ekspresyonunun düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır. Fruktoz ve glukozun FGF-21 seviyelerini arttırdığı bilinsede, fruktozun ve daha az derecede glukozun dolaşan FGF-21 seviyelerini arttırdığı mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca literatürde fruktoza bağlı KC FGF-21 gen ekspresyonları ve düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

MetS ile ilgili metabolik belirteçlerin saptanması ve bu belirteçlere yönelik tedavi olasılıklarının belirlenmesi gelecekte MetS ile mücadelede yarar sağlayabilecek, ilgi çeken konulardan birisidir. Araştırmamızda özellikle karaciğerde FGF-21 düzeylerine fruktozun etkileri incelenerek MetS'de bir biyobelirteç adayı olması, egzersizin etkileri incelenerek MetS'ye alternatif bir tedavi olabileceği olasılıkları belirlenmeye çalışılmıştır.

Araştırma verilerimize göre FGF-21 karaciğer dokusu mRNA ekspresyon seviyeleri fruktoz uygulanan grupta kontrol grubuna göre 1,53 misli azalmıştır. Buna paralel olarak karaciğerde FGF-21 seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterdiği bulunmuştur ($p=0,337$; $p>0,05$).

Hao ve ark. (200) farelere yüksek karbohidratlı (mısır nişastası kaynaklı %77 dekstroz) sıvı diyet ve lipid emülsiyonu (doymamış yağdan zengin) ile takviye edilmiş diyeti 5 hafta boyunca uygulamışlar ve çalışmanın sonunda farelerde, hepatik FGF-21 ekspresyonunun lipojenik karbohidratlı diyetin 1 ve 5 haftasında arttığını bulmuşlardır. Yine buna paralel olarak plazma FGF-21 düzeyleri yüksek bulunmuştur. İlginç bir şekilde karaciğer dokusunda immunblotlama ile baktıkları FGF-21 düzeyleri ise karbohidratlı diyet alan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durumu FGF-21 in esas görev yapacağı adipoz ve kas gibi ekstrahepatik dokulara ulaşması için kana salınmasıyla açıklamışlardır. Yine bu çalışmada FGF-21 gen ekspresyonları karbohidratlı diyetle eklenen lipid emülsiyonuyla düşmüştür. FGF-21 ekspresyonunun bastırılması, lipid emülsiyonunun, SREBP-1c gibi çeşitli lipojenik genlerin ekspresyonunu azalttığı için ve yeterli miktarda eksojen SYA varlığına bağlı olarak de novo lipogenezin azalmasının sonucu olarak düşünülmüştür.

Hao ve ark. aynı çalışmada düşük (%10) ve yüksek (%60) yağlı diyetle fareleri 16 hafta beslemişler ve yüksek yağlı diyetin uygulandığı gruba egzersiz uygulamışlardır. FGF-21 kc mRNA düzeyleri 2 grup arasında farklılık göstermezken, yüksek yağlı diyet ve egzersiz uygulanan grupta her 2 gruptan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu durum yüksek karbohidratlı diyetlerde de novo lipogeneze bağlı üretilen TG ile FGF-21 arasında ilişki olabileceğini ve düzeylerin bu yüzden arttığını göstermektedir. Aslında FGF-21 insanda hep koruyucu mekanizmalarda rol almaktadır. Artan de novo lipogeneze bağlı artan karaciğer TG'yi FGF-21'i arttırarak yağ dokuda lipolizin baskılamasını böylece hepatik SYA tedarikini baskılamak için bir mekanizma olabilir. Böylece fruktoz kaynaklı, dolaşımdaki FGF-21, karaciğeri fruktoz kaynaklı metabolik hastalıktan koruyabilir.. İlginç bir şekilde, hayvan modellerinden elde edilen veriler, Von Holstein ve ark. (201) çalışmasında buldukları gibi şeker kaynaklı dolaşımdaki FGF-21'in beyne ilave şeker tüketimini bastırmak için sinyal verebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda FGF-21 mRNA doku ekspresyonu ve doku protein düzeylerinin düşük olması de nova lipogenezi uyaracak düzeyde fruktoz uygulanmadığını gösterebilir. Yukarıdaki çalışmada oldukça yüksek düzeyde karbohidrat uygulanmış (%77), çalışmamızda ise (%20) uygulanmıştır.

Yapılan son çalışmalar farelerde FGF-21'in karbohidrat tüketimine yanıt verdiğini ve karbohidrat metabolizması ürünleri tarafından aktive edilen ChREBP tarafından düzenlendiğini göstermektedir. ChREBP, karaciğer dahil anahtar metabolik dokularda yüksek oranda eksprese edilen glikolitik ve lipojenik genlerin ana transkripsiyon regülatörüdür. ChREBP, karbohidrat metabolizması ürünleri tarafından aktive edilir ve hepatik FGF-21'in in vitro ve hayvan modellerinde ekspresyonunu uyarır. Lizuka ve ark. (130) glukozun fare hepatositlerinde ChREBP aktivasyonu yoluyla FGF-21 mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Dushay ve ark. (2010) (131) insanlarda yaptıkları bir çalışmada fruktozun (75gr/225mL-%33) hepatik ChREBP'yi glukozdan daha sağlam bir şekilde aktive edebileceğini göstermiştir. Dushay ve ark. müteakip çalışmalarında (2015) (132) fruktoz alımı ve FGF-21 arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmada insanlara 75 g oral fruktoz ve glukoz verilmiştir. Fruktoz verildiğinde, 2 saat içinde serum FGF-21 seviyelerinde güçlü bir artış gözlemlenmiş ve ardından seviyeler başlangıç seviyesine dönmüştür. Normal bireylerde artış 2 ila 10 kat arasındayken MetS'lu bireylerde daha önceki çalışmada da bildirildiği gibi FGF-21'in temel seviyeleri normal bireylerden 4 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca fruktoz alımıyla MetS'lu bireylerde FGF-21'de 2. saatte 4 kat artış olduğu, glukoz verilmesini takiben ise artış olmadığı görülmüştür. MetS'li denekler, insüline dirençli hastalarda insülin yanıtında görülen duruma benzer şekilde, normal deneklere göre fruktoza FGF-21 cevabında artış göstermiştir. Glukoz alımının ise FGF-21'i hemen uyarmadığı; az derecedeki yükselmenin 1. saatte düştüğü ardından artarak ilginç bir şekilde, glukoz alımından 4 saat sonra dolaşımdaki seviyelerinin arttığı görülmüştür (az ancak kademeli artış), bu da glukoz alımı sonrası insülin veya glukagon

düzeylerindeki değışikliğe bağlanmıştır. Fruktosa verilen bu akut cevaplar FGF-21'in akut metabolik bir düzenleyici olabileceğini göstermektedir.

Yapılan başka bir insan çalışmasında Lunsgaard ve ark. (202) 3 gün boyunca dokuz sağlıklı erkeğe yüksek karbohidrat (%80 E karbohidrat; CHO) ve ökalorik kontrol diyeti (CON) ve kalori fazlasının etkisini kontrol etmek için, aynı denekleri esas olarak doymamış yağ asitlerinden oluşan yağ açısından zengin bir diyetle (%78 E yağ; FAT) 3 gün boyunca beslemişlerdir. CHO'dan sonra plazma FGF-21 konsantrasyonunu, CON'a kıyasla 8 kat anlamlı düzeyde artmış bulmuşlardır. Bunun tersine, FAT'den sonra plazma FGF-21 konsantrasyonun da CON grubuna göre anlamlı olmayan hafif bir artış bulunmuştur. Bu durum tek başına kalori fazlasının FGF-21 düzeylerini artırmadığını esas olarak karbohidratların düzeyleri etkilediğini göstermektedir.

Run Choi ve ark. (203) yaptıkları bir prospektif çalışmada MetS olmayan rastagele seçilmiş 221 yetişkin 3 sene incelenmiştir. Takip süresi boyunca 82 katılımcı yeni başlangıçlı MetS geliştirmiş, serum FGF-21 düzeyleri MetS'siz olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki fruktoz uygulamasına bağlı karaciğer FGF-21 cevaplarının baskılanması uyguladığımız fruktoz dozuna bağlı olabileceği gibi dozun ve sürenin arttırılması ile yüksek sonuçlar alınabilir. Ayrıca FGF-21'in ketotik durumun bir endokrin düzenleyicisi olduğunu ispat eden çok önemli bir çalışmada Badman ve ark. (101) FGF-21'in karaciğer ekspresyonu ve dolaşımdaki seviyelerinin, hem ketotik diyet (düşük karbohidratlı, yüksek yağlı) hem de açlık tarafından indüklendiğini, yeniden beslenmeyle hızla bastırıldığını ispatlamışlardır. FGF-21'in adenoviral knockdown ratları karaciğer yağlanması, lipid profilinde bozulmalar göstermiştir. Bu knockdown rat modeli çalışmamızdaki MetS modeline benzetilebilir. Çalışmamızda MetS'li ratlarda bozulmuş lipid profili bulunmuştur. Ayrıca egzersize bağlı FGF-21 indüksiyonu, hepatik lipid oksidasyonuna ve TG klirensine neden olduğu düzelmiş lipid profilinden

anlaşılmıştır. Bu bulgular, hepatik FGF-21'i lipid homeostazının kritik bir düzenleyicisi olarak tanımlar. Çalışmamızda karaciğerde düşük FGF-21'e bağlı bozulmuş lipid profilinin egzersiz bağlı düzeldiğini gösterdik. Ayrıca literatürde deney hayvanlarına fruktoz verilerek karaciğer dokusunda FGF-21 düzeylerinin incelendiği çalışmalar oldukça azdır. Varolan çalışmalar yağ ve kas dokuda görev almak üzere serum FGF-21 düzeyinin arttığını ifade etmektedir. Aslında karaciğer ekspresyonlarını düşük bulmamız MetS modelimizde lipid ve glukoz metabolizmasındaki bozulmanın, insülin direncinin gelişmesinin nedenlerinden biri olabileceği fikrinide vermektedir.

Çalışmamızda egzersiz uygulanan grupta FGF-21'in mRNA ekspresyonu kontrol grubuna göre 1,66 misli, fruktoz uygulanan gruba göre 1,72 misli artmıştır fakat karaciğer dokusu FGF-21 düzeyinin egzersiz uygulanan grupta kontrol grubuna göre az miktarda azaldığı gözlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,749, p>0,05$). Egzersiz grubu fruktoz grubu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmiştir ($p=0,048; p<0,05$). Egzersiz, fruktoz grubuna göre FGF-21 gen ekspresyonunu ve protein düzeyini artırmıştır. Egzersiz uygulaması yapılan grubun FGF-21 düzeyleri, mRNA ekspresyonlarındaki artışa paralel olarak dokuda da daha yüksek bulunmuştur.

Egzersiz, obezite, tip 2 DM ve ateroskleroz gibi metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için kritiktir. Pek çok çalışma, iskelet kasının egzersizden sonra çeşitli sitokinler (myokin) salgıladığını göstermiştir. Myokinler egzersizin metabolik ve fizyolojik yanıtlar üzerindeki faydalı etkilerine aracılık eder. Bu myokinler arasında en çok bilinen ve çalışılanları IL-6, IL-15, FGF-21, BDNF ve irisindir. Bu myokinler beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini, termogenezi, glukoz alımı ve toleransının artırılmasını, lipid içeriğinin ve inflamasyonun azalmasını sağlayarak kardiyometabolik önemli faydalar oluşturabilir.

Kim ve ark. (204) farelere 30 dk koşu egzersizi yaptırmış egzersizden önce ve sonra karaciğer FGF-21 mRNA seviyeleri ve serum düzeylerini incelemişlerdir. FGF-21 mRNA seviyesi ve serum düzeyleri egzersiz yapılan farelerde egzersiz öncesi farelere kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada genç ve obez olmayan insanlarda uygulanan akut egzersizin serum FGF-21 düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Literatürde obez veya yaşlı bireylerde uzun süreli egzersizden sonra FGF-21'in azaldığını gösteren yayınlarda vardır (205, 206). Fletcher ve ark. (207) obez ratlara günlük egzersiz uygulaması yapmışlardır. Çalışmalarında hiperfajik olmayan kontrol grubu, hiperfajik+sedanter grup, hiperfajik +egzersiz uygulanan ve hiperfajik+kalori kısıtlaması yapılan gruplar oluşturulmuş hem günlük egzersiz hemde kalori kısıtlamasının yapıldığı grupların sedanter grupta görülen obesite ve NAFLD'den koruduğunu bulmuşlardır. Egzersiz ve kalori kısıtlamasının yapıldığı grupta karaciğer FGF-21 mRNA ve protein düzeyleri ile serum düzeyleri sedanter gruba göre düşmüştür. Bu durumu obezite ve NAFLD gelişmemesine bağlamışlardır. Sedanter olup obezitenin geliştiği grup egzersiz grubuna göre anlamlı yüksek FGF-21 düzeyleri göstermiş bu durum obezitedeki paradoksal yükselmelerin olduğu literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. Artmış serum FGF-21 seviyelerinin obezite, diyabet, mitokondriyal hastalıklar ve yaşlanma gibi metabolik bozukluklarla paradoksal olarak pozitif bir ilişki vardır. Tanimura ve ark. (208) farelerde sedanter ve egzersiz grubu oluşturmuş, 2 haftalık deneyin sonunda farelerden kan, karaciğer ve iskelet kası örnekleri alınmış ve FGF-21 düzeyleri bakılmış, yine 19 erişkin sağlıklı erkekten egzersiz öncesi ve sonrası kan alınmıştır. Akut egzersizin hem insanlarda hem de farelerde serum FGF-21 artışına neden olduğu bulunmuştur. Farelerde akut egzersizin kc mRNA ve protein düzeylerini arttırdığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak karaciğer FGF-21 ekspresyon düzeyleri artmıştır. Karaciğer FGF-21 düzeyleri ise kontrol grubuna göre az miktarda anlamlı olmayan düzeyde azalmıştır. Bu sonucumuz önceki çalışmalarda gösterildiği gibi, hepatik FGF-21'in dolaşıma salgılanabileceğini ve endokrin hormon vazifesinin olduğu özellikle kas ve yağ dokuda işlev gördüğünü göstermektedir. Yine çalışmamızda egzersiz

uygulanan grupta FGF-21'in mRNA ekspresyonu, fruktoz uygulanan gruba göre anlamlı düzeyde artmıştır. Bu durum egzersizin MetS'yi iyileştirme açısından FGF-21 aracılıklı mekanizması olabilir. Bunu açıklamak için literatüre baktığımızda FGF-21'in glukozu düşürdüğü, diabetik farelerde insülin duyarlılığını artırdığı, yağ dokuda lipolizi sağlayarak kilo kaybı oluşturduğu, insanda serum FGF-21'deki artışın, lipolizin inhibisyonu yoluyla SYA'ların seviyesini azalttığı, glikoneogenez, yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez ile sonuçlanan PGC1- α ekspresyonunu indüklediği böylece lipotoksisite ve buna bağlı insülin direnci gibi MetS komplikasyonları önlediği bildirilmektedir.

Sonuçta egzersize bağlı artan FGF-21 yağ dokuda lipolizin artmasına ve inflamasyonun azalmasına böylece kilo kaybına, glukozun çeşitli dokulara geçişinin artmasına, kanda glukoz ve TG'lerin azalmasına neden olur. Böylece obezite, tip 2 DM, kas atrofiis dahil birçok kronik ve metabolik hastalıkla tedavi amaçlı rekombinant formları kullanılabilir.

Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla FGF-21'in mRNA ekspresyonu 1,12 misli azalmıştır. Buna paralel olarak karaciğer dokusu FGF-21 düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı görülmüş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,423$; $p>0,05$). Bu durum fruktoza bağlı karaciğerde FGF-21 baskılanmasına bağlı olabilir.

Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta fruktoz uygulanan gruba göre FGF-21'in mRNA ekspresyonu 1,23 misli artmıştır. Buna paralel olarak fruktoz+egzersiz uygulanan grubun karaciğer dokusu FGF-21 düzeyleri fruktoz uygulanan gruptan daha yüksek bulunmuştur fakat anlamlı istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($p=0,2$; $p>0,05$). Bu durum egzersizin etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca bu artış MetS'nin metabolik komplikasyonlarını iyileştirmek için egzersizin aracı olabileceğini göstermektedir.

Hayvan modellerinde, sistemik FGF-21 uygulaması enerji tüketimini arttırır, vücut ağırlığını azaltır ve LDL-K düşürerek ve HDL-K artırarak lipid profillerini iyileştirir FGF-21'in metabolik etkilerini keşfeden Kharitonov ve ark. (103) karaciğerde aşırı FGF-21 eksprese eden transgenik fareler üzerinde yaptıkları deneylerde, farelerde gelişmiş insülin duyarlılığı ve glukoz klirensi, azalmış plazma TG konsantrasyonları ve yüksek yağlı bir diyetle beslemeye rağmen kilo alımına direnç durumunu bildirmişlerdir. Yine yüksek yağlı diyetle indüklenen obez fare grubunda ise sonrasında uygulanan FGF-21'in yağ kullanımını ve enerji tüketimini artırdığını ve plazma glukozu, insülin, lipid ve hepatik TG düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (103, 109). Xu ve ark. (109) hepatik TG düzeylerindeki azalmaya, lipojenik gen ekspresyonunda bir azalmanın eşlik ettiğini göstermiştir. Başka bir araştırmada Kharitonov ve ark. (107) diyabetik maymunlar ile yaptıkları çalışmalarında, FGF-21'in açlık plazma glukozu, insülin ve TG'lerde önemli düşüslere neden olduğunu göstermişlerdir. FGF-21 ayrıca LDL-K düşürmüş, HDL-K arttırmış ve hafif kilo kaybına neden olmuştur. Önemli olarak, FGF-21 bu primat modelinde veya herhangi bir kemirgen modelinde hipoglisemiye neden olmamıştır. Hayvan deneylerindeki bu bulgular MetS ve bileşenlerinin tedavisinde FGF-21'in etkili olabileceğini göstermiştir.

Zhang ve ark. (119) fazla kilolu ve obez bireylerde ve farelerde yaptıkları araştırmada FGF-21 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca FGF-21 seviyeleri TG, insülin, adipozite ile pozitif; HDL-K ile negatif ilişkili bulunmuştur. FGF-21 ile MetS arasında bağımsız bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Ek olarak in vitro ortamda Kharitonov ve ark. (103) yaptığı gibi fare kökenli 3T3-L1 adipositlerinde ve insan adipositlerinde FGF-21'in ekspresyon artışı gerçekleştirdiğini ortaya koymuşlardır. Obez hale getirilmiş farelerde hem karaciğer hem de adipoz dokuda FGF-21 mRNA ekspresyonunun zayıf gruba oranla önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Zhang ve ark. da bu adipokinin insanlarda obezitenin metabolik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu ve obez bireylerde paradoksik yüksekliğinin kompensatuar bir cevap veya bir

direnç mekanizması ile açıklanmasının mümkün olabileceğini bildirmişlerdir (119).

Hayvan modellerindeki gözlemlerin aksine, insanlarda dolaşımdaki yüksek FGF-21, MetS (119) ve dislipidemi (209) ile ilişkilidir bu, salgılanmasındaki anormallikler veya periferik dokularda FGF-21 direnci nedeniyle gen ekspresyonunun düzensiz olabileceğini düşündürür. Semba ve ark. (210) 2005-2007 yılları arası 700 kişide yaptıkları kesitsel araştırmada diyabet teşhisi konmamış yetişkinlerde, yüksek plazma FGF-21'nin, anormal glukoz metabolizması, insülin direnci ve azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar insanlarda FGF-21'in MetS, DM için bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Literatürde FGF-21 ve karaciğerdeki reseptörlerinin düzensizliği daha önce obezite ve insüline dirençli sıçanlarda bildirilmiştir. Chui ve ark. (108) obezitenin FGF-21 dirençli bir durum olduğunu bildirmişlerdir. Obezite ve insülin direnci ile birlikteliği sık olan HT'nin FGF-21 ile arasındaki ilişkinin ortaya konması için yapılan nadir ve önemli çalışmalardan biri He Jian-Li ve ark. tarafından yapılmıştır (127). Araştırmacılar rekombinant insan FGF-21'in (rhFGF21) kronik intraperitoneal infüzyonunun, yüksek fruktoz (10%) içeren (HFD) ratlarda sistolik kan basıncı, kardiyak parametreler, barorefleks duyarlılığı ve hiperinsülinemi üzerindeki yararlı etkilerini araştırmışlardır. rhFGF21 ile tedavi edilen HFD sıçanlarının (HFD + rhFGF21 grubu) sistolik kan basınçlarının, HFD gruplarına kıyasla 4. 5. ve 6. haftalarda rhFGF21 infüzyonu (5 µg / kg / gün) ile birlikte anlamlı ve sürekli olarak azaldığını bulmuşlardır. Kontrol ratlarına kıyasla HFD ratlarında karaciğerde yaklaşık 25 kat daha yüksek FGF-21 mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. Ayrıca, FGFR2 ve FGFR3'ün mRNA ve protein seviyeleri, HFD gruplarında önemli ölçüde azalmış, bu da HFD sıçanlarının net bir FGF-21'e dirençli duruma geçtiğini düşündürmüştür. Ayrıca HFD ratlarında barorefleks düzensizliği ve hiperinsülinemi bulunmuş, FGF-21'in barorefleks duyarlılığını artırdığı tespit edilmiştir.

Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta egzersiz uygulanan gruba göre FGF-21'in mRNA ekspresyonu 1,45 misli azalmıştır. Buna paralel olarak egzersiz grubuna göre karaciğer FGF-21 düzeyleri hafif azalmıştır. Ancak aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,631$; $p>0,05$). Çalışmamızda fruktoz uygulanan gruplarda (fruktoz, fruktoz+egzersiz) FGF-21 düzeyleri diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Bu durum fruktoz grubunda açıkladığımız gibi literatür verilerine ters gibi görünmekle birlikte literatürde gösterilen karbohidratlara bağlı FGF-21 indüksiyonu yüksek karbohidratlı diyetlerle gerçekleşmiştir. Ayrıca fruktozun indüklediği FGF-21 cevabıyla ilgili karaciğer düzeyinde hayvan çalışmaları oldukça azdır. Hayvanlarda esas olarak FGF-21 salınımı düşük karbohidratlı ketojenik diyet ile olurken, insanlarda ne ketojenik diyet nede kısa süreli açlık FGF-21 düzeylerini arttırmazken fruktoz alımı akut ve hızlı bir şekilde FGF-21 düzeylerini artırır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da fruktozun yüksek dozları kullanılmıştır. Dolayısıyla çalışmamızda kullandığımız fruktoz dozuna (%20) bağlı olarak FGF-21'e çok yüksek yanıtlar alınamamış fruktoz karaciğer FGF-21 düzeylerini baskılamıştır.

Çalışmamızda deneysel MetS modelinde, fruktozun ve aerobik egzersizin MetS gelişim sürecinde yer alan bir diğer önemli düzenleyici protein PGC-1 α üzerine etkileri incelenmiş, karaciğerde egzersiz ile indüklenen adaptasyonlarda yer alan PGC-1 α 'nın doku mRNA ve protein ifadenmelerinin varlığı araştırılmıştır.

PGC-1 α ,yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda eksprese edilir. Yağ dokuda insülin duyarlılığını düzenleyen ve mitokondride termogenezi modüle eden PPAR γ 'nın transkripsiyonel koaktivatörüdür. Oksidatif fosforilasyon ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonu dahil olmak üzere mitokondriyal biyogenez ve fonksiyonun ana düzenleyicisidir (141, 146, 147). Mitokondriyal biyogenez sayesinde myositlerde kasılmaya bağlı gelişen metabolik, hipoksik ve mekanik streslere mitokondrinin adaptasyonu sağlanmaktadır. Böylece oksidatif, inflamatuvar süreçlere karşı korunmada bir çıkış yolu sağlanmaktadır.

PGC-1 α hücrel ve sistemik metabolizmanın güçlü bir düzenleyicisidir ve organizmanın beslenme durumundan sorumludur. Puigserver ve ark. (138) normal şartlarda, beslenme ile, PGC-1 α 'nın karaciğerde çok düşük seviyelerde eksprese edildiğini göstermiştir. Bununla birlikte açlık, PGC-1 α ekspresyonunda güçlü bir artış sağlar, bu da hepatik glukoneogenezi, trikarboksilik asit siklusu, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu ve yağ asidi oksidatif metabolizmasını uyarır. Bu bağlamda, PGC-1 α aktivitelerinin düzensizliği, dokuların metabolik özelliklerini değiştirebilir ve bu nedenle farklı metabolik bozukluklarda rol oynayabilir. Böylece PGC-1 α 'nın MetS patogenezi ve obezite, tip 2 DM, KVH, hepatik steatoz gibi başlıca komplikasyonları ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda PGC-1 α 'nın karaciğer dokusu mRNA ekspresyon seviyelerine baktığımızda; fruktoz uygulanan grubun düzeyleri kontrol grubuna göre 1,23 misli azalmıştır. Buna paralel olarak karaciğer dokusu PGC-1 α düzeylerinin fruktoz uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde azaldığı gözlenmiştir (p:0,2; p>0,05).

PGC-1 α mitokondriyal fonksiyonel kapasite ve hücrel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynadığı kalp, iskelet kası ve BYD gibi oksidatif kapasitesi yüksek dokularda eksprese edilir. Literatürde PGC-1 α düzeylerinin incelendiği birçok çalışma bu dokularda yapılmıştır. Ancak FGF-21, fare karaciğerinde β Klotho varlığında FGFR ile etkileşime girer. Bu etkileşim, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun PPAR γ koaktivatör PGC-1 α bağımlı yukarı regülasyonuna ve lipid sentezinin aşağı regülasyonuna yol açar (105). Dolayısıyla PGC-1 α , karaciğerde çok düşük oranda eksprese edildiği gibi ekspresyonu FGF-21'e bağlıdır. Bu bilgilerin ışığında MetS'nin neden olduğu bozulmuş lipid metabolizması üzerine PGC-1 α 'nın düzeltici etkisini karaciğer üzerinde değerlendirmek istedik. Çalışmamızda karaciğerde PGC-1 α 'nın hem gen ekspresyonu hemde doku protein düzeyi azalmış olarak bulundu. Aslında, PGC-1 α , yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda yüksek oranda eksprese edilsede ekspresyonu karaciğer dışı dokularda daha fazladır. Ayrıca literatürde karaciğer

fizyolojisinde PGC-1 α 'nın araştırılması, temel olarak hepatik glukoneogenezin kontrolünde (211), açlığa adaptasyonda beslenme ve hormonal sinyallerin entegrasyonuna odaklanmıştır. Bununla birlikte, metabolik hastalıklarla ilişkili olduğundan çeşitli bozukluklarda da incelenmiştir. Croce ve ark. (212) (gastrik baypass ameliyatı geçiren 27 obez kişide) zayıf kontrollere kıyasla obez, hareketsiz deneklerin karaciğerinde azalmış PGC-1 α ekspresyonunu göstermişlerdir. Aharoni-Simon ve ark. (213) hepatik PGC-1 α protein ekspresyonu ve mitokondriyal biyogenezin transkripsiyonel aktivasyonunun, hepatik steatozlu bir fare modelinde daha düşük olduğunu bildirmiştir. Holmström ve ark. (214) obez diabetik sıçanlarda iskelet kası ve karaciğerde mitokondriyal fonksiyonu araştırdıkları çalışmalarında karaciğer PGC-1 α mRNA ve protein düzeylerini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalar MetS komponentlerinden obezite ve yağlı karaciğerde PGC-1 α 'nın azaldığını göstermektedir. Çalışmamızda fruktoz vererek obezite ve MetS oluşturduğumuz grupta PGC-1 α düzeyleri literatür verilerine paralel olarak düşmüştür. Ayrıca çalışmamızdaki karaciğer düşük PGC-1 α düzeylerini paralel olarak azalmış FGF-21 ile de ilişkilendirmek mümkündür.

İnsanlarda ve kemirgenlerle yapılan çoğu çalışma, iskelet kasına odaklanmıştır ve akut egzersizin, glukoz ve yağ asidi metabolizmasında rol oynayan genlerin transkripsiyonunu indüklediği gösterilmiştir. Gonçalves ve ark. (215) fruktoz (%15) alımına, hem hareketsiz hem de egzersiz yapan hayvanların iskelet kasında PGC-1 α yanıtına bakmışlardır. Hareketsiz kontrol, fruktoz, egzersiz, fruktoz+egzersiz grupları şeklinde çalışma dizayn edilmiş ve 8 hafta süreyle aerobik egzersiz yapılmıştır. Fruktoz alımı egzersiz durumuna bakılmaksızın sıçan iskelet kasında PGC-1 α düzeylerini düşürmüştür. En düşük düzey fruktoz grubunda ve en yüksek düzey ise egzersiz grubunda bulunmuştur (215). Dolayısıyla fruktoz alımı iskelet kasının egzersize yanıtını bozmaktadır. Farklı dokularda olsa da bu bulgular çalışmamızla uyumludur.

İskelet kasları, insülin etkisi ve glukoz metabolizması için ana dokulardan biridir. Düşük kas oksidatif kapasitesi oksidatif metabolizmayı bozar ve MetS riskini artırır. Oksidatif kapasiteyi arttıran egzersizin metabolik faydaları oldukça fazladır. PGC-1 α 'nın yakın zamanda kas fonksiyonunun egzersizle ilişkili çeşitli yönlerini düzenlediği gösterilmiştir. PGC-1 α fiziksel aktivitenin iskelet kası fizyolojisi üzerindeki bilinen yararlı etkilerinin çoğunun anahtar aracısıdır. Kasta egzersiz ile indüklendiğinde mitokondriyal biyogenez, anjiogenez, lif tipi değişimi gibi egzersizin kaslardaki birçok yararlı etkisini stimüle etmektedir. PGC-1 α 'nın iskelet kası hücrelerinde mitokondriyal solunum üzerindeki etkilerine eş zamanlı olarak, bu koaktivatör GLUT-4 gen ekspresyonunu indükler ve glukoz alımını arttırır. Böylece MetS'de görülen insülin direnci önlenabilir. Şaşırtıcı bir şekilde, iskelet kası hücrelerine (in vitro) glukoz alımında artış olmasına rağmen, PGC-1 α 'nın in vivo iskelet kasındaki glukoz alımını arttırdığı gösterilememiştir.

Çalışmamızda egzersiz uygulanan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,56 misli, fruktoz uygulanan grupla kıyaslandığında PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,79 misli artış göstermiştir. Buna paralel olarak karaciğer dokusu PGC-1 α düzeylerinin egzersiz uygulanan grupta hem kontrol hemde fruktoz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği gözlenmiştir (p:0,004; p<0,05). Bu veriler literatürdeki PGC-1 α 'nın, kas ve karaciğerde egzersiz ile indüklenen adaptasyonlarda yer aldığını gösteren verilerle paraleldir. Hoene ve ark. (216) ratlara yüksek aerobik yoğunlukta 60 dakikalık bir koşu bandı çalışması yaptırmış egzersizden hemen sonra karaciğer, soleus ve gastrocnemius kası çıkarılmıştır. Tek egzersiz süreci, hepatik metabolik enzimlerin ve transkripsiyon düzenleyicilerinin çok hızlı ve belirgin bir şekilde indüksiyonuyla sonuçlanmış, PGC-1 α düzeyleri 3 kat artmıştır. Sonuç olarak bazal düzeyde, karaciğerde PGC-1 α ekspresyonu düşüktür, ancak tek bir egzersiz seansının farelerde hepatik PGC-1 α mRNA'yı artırdığı bildirilmiştir. Laye ve ark. (217) alternatif olarak, artan fiziksel aktivitenin, tekerlek koşusu egzersizi yaptırılan bir kemirgen modelinin karaciğerindeki PGC-1 α ekspresyonunu artırdığını gözlemlemiştir.

Literatürde insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda mevcuttur. Bir çalışmada Nygaard ve ark. (218) antremanlı bireylerle farklı günlerde gerçekleştirdikleri akut 60 dakikalık yoğun endurans ve yoğun rezistans egzersizi sonrasında egzersiz öncesi döneme göre kas biyopsisinde, PGC-1 α ' da istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Norheim ve ark. (219) sağlıklı ve prediyabetik bireylere 12 hafta boyunca haftada 2'şer kez 1'er saat endurans ve rezistans egzersizi yapmışlardır. Egzersizin hem akut hem kronik olarak PGC-1 α , mRNA ve protein değerleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla gönüllülere önce akut bir egzersiz (%70 VO₂ max, 45 dk.) yaptırıldıktan 2 saat sonra kas biyopsisi ve kan örneği alınmıştır. PGC-1 α transkripsiyonu hem akut hem de kronik egzersizden sonra her iki grupta da egzersiz öncesi döneme göre indüklenmiştir. Kronik egzersiz kasta PGC-1 α mRNA ekspresyonunu sağlıklı grupta 1,2 kat, prediyabetiklerde 1,6 kat artırmıştır. Akut egzersiz sonrası 2. saatte alınan kas örneğinde PGC-1 α mRNA'sı her iki grupta egzersiz öncesine göre 7,4 kat, kronik egzersizden (12. hafta) sonra egzersiz öncesi döneme göre kontrol grubunda PGC-1 α mRNA' s 6,1 kat, prediyabetiklerde 4,9 kat artmış fakat 12 hafta önce yapılan akut egzersiz sonrası ölçüme göre prediyabetiklerde daha fazla artış görülmüştür.

Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 0,78 misli artmıştır. Ayrıca bu grupta kontrol grubuna göre PGC-1 α karaciğer düzeyleride artmıştır. Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta fruktoz uygulanan gruba göre, PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,47 misli artmıştır. Buna paralel olarak karaciğer dokusu PGC-1 α düzeyleri fruktoz uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,037; p<0,05). Bu durum egzersiz yapılan gruplarda egzersizin PGC-1 α 'yı artırdığı literatür verileriyle uyumludur. Nagatomo ve ark. (220) MetS'li sıçanların soleus kaslarında koşu egzersizinin lif özellikleri, oksidatif kapasite ve PGC-1 α ve oksidatif enzimlerin mRNA düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Kontrol, MetS'li ve MetS+egzersiz grupları şeklinde dizayn ettikleri çalışmada egzersiz grubuna 10 hafta boyunca tekerlek koşusu egzersizi

yaptırmışlardır. Kas PGC-1 α mRNA düzeyleri MetS+egzersiz grubunda MetS grubundan daha yüksek bulunmuştur. Aynı bulguyu çalışmamızda karaciğer dokusu üzerinde bulmuştuk.

Haase ve ark. (221) egzersize bağlı PGC-1 α 'nın karaciğerde indüklenmesinin hepatik mitokondriyal adaptasyonlarda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Egzersizin hepatik TG'leri ve dolayısıyla dolaşımdaki TG'leri düşürdüğü bilindiğinden, PGC-1 α 'nın aktivasyonu bu yanıtlarda kritik bir rol oynayabilir. PGC-1 α PPAR γ üzerinden karaciğerde aktivasyonu ile lipolizi indüklemektedir. Ayrıca PGC-1 α 'nın karaciğerde glukoneogenezin kontrolünde çok önemli bir rol oynadığı (141, 146, 147), hepatosit nükleer faktör (HNF)-4 α ve FOXO1 gibi transkripsiyon faktörlerini birlikte aktive ederek PEPCCK ve G-6-Pase'in ekspresyonunu arttırdığı çeşitli yayınlarda ifade edilmiştir (147, 221, 222). Artan bu enzimlere bağlı olarak glukoneogenez artmakta ve kasların ihtiyacı olan glukoz sağlanmaktadır.

Fruktoz+egzersiz uygulaması yapılan grupta egzersiz uygulanan gruba göre PGC-1 α 'nın mRNA ekspresyonu 1,19 misli azalmıştır. Paralel olarak karaciğer düzeyleri fruktoz+egzersiz grubunda azalmakla beraber aralarında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0,2$; $p>0,05$). Bu durumu fruktozun karaciğerde FGF-21 ve PGC-1 α düzeylerini baskılamasıyla açıklayabiliriz. Çalışmamızda fruktoz verilen grupta kontrol grubuna göre PGC-1 α mRNA ve doku protein düzeylerinde düşüşler olmuş bu durum egzersiz uygulaması ile fruktoz+egzersiz grubunda düzeltilmiş ve bu grupta fruktoz grubuna göre anlamlı yükselmeler olmuştur. Bu durum literatürdeki egzersizin PGC-1 α düzeylerini artırması ile uyumludur.

Tip 2 DM'nin patogeneğinde insülin direnci önemlidir. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz alımı azalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda hem mitokondriyal oksidatif enzimlerin hem de mitokondri kompleks I'nin aktivitelerinin azaldığı bildirilmiştir. Bu bağlamda,

mitokondriyal disfonksiyonun, insülin direnci ve Tip 2 diyabetin patogeneğinde rol oynadığını gösteren artan kanıtlar vardır (151). Mitokondriyal biyogeneğin başlıca düzenleyicilerinden biri olan PGC-1 α , hücre enerji metabolizmasında ve insülin duyarlılığında anahtar rol oynamaktadır. Patti ve ark. (223) diyabetli bireylerin kas biyopsilerinde PGC-1 α gen ekspresyonunun azaldığı, bu durumun da insülin duyarlılığı üzerinde önemli etkisinin olabileceğini belirtmiştir.

İnsülin direnci yaşla birlikte gelişir ve bu durumda, mitokondriyal yağ asidi oksidasyon yolunda potansiyel olarak önemli kusurlar bulunmuştur. Petersen ve ark. (152) yaşlı hastalarda eşleştirilmiş genç kontrollere kıyasla hücre içi TG birikimine yol açan yağ asidi oksidasyon oranında bir azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca, TG birikimi, iskelet kası ve karaciğerde insülin direncinin gelişmesi ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, belirli bir mitokondriyal disfonksiyon türü, yani azalmış yağ asidi oksidasyonu, hem yaşlanma hem de obezitede insülin direncinin gelişmesi, dolayısıyla Tip 2 DM’de önemli bir rol oynayabilir (152). Yukarıda belirtildiği gibi, hücre içi TG’lerin birikmesi, mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili yağ asit oksidasyonundaki bir eksikliğin sonucu olabilir. Sonuç olarak, insülin direncinin nedeni, Tip 2 diyabetin etiyolojisinin anlaşılmasında önemli olacak mekanik bir kavram olan TG birikiminden çok mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklanıyor olabilir.

PGC-1 α fonksiyonu, insülin duyarlılığı ve Tip 2 DM arasında yakın bir ilişki olduğu hipotezi öne sürülmüştür, bu büyük olasılıkla mitokondri biyogeneğinde ve glukoz/yag asidi metabolizmasında PGC-1 α ’nın temel rolleriyle ilgilidir. Bu hipotezi destekleyen kanıtlar bir dizi çalışmada bulunmuştur. Örneğin, Tip 2 diyabetik deneklerin kaslarında PGC-1 α ekspresyonunun aşağı regüle edildiği gözlemlenmiştir (154, 155). Ek olarak, Hara ve ark. (224) PGC-1 α geninin yaygın bir polimorfizmi olan Gly482Ser tipini, azalmış PGC-1 α aktivitesini ile beraber, Tip 2 diyabet riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir.

Bu gözlemler, PGC-1 α 'nın düşük seviyelerinin insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yukarıda açıklandığı gibi, PGC-1 α , kas lifi tipinin daha oksidatif tip I ve IIa liflerine dönüşümünü uyararak yağ asidi oksidatif metabolizmasını destekler (142). Yağ asidi oksidatif metabolizmasının teşvik edilmesinin kasta yağ birikiminin azalmasına yol açması beklenir ve bu da TG birikimi ile insülin direnci arasında yakın bir ilişki olduğu için insülin duyarlılığını artırabilir (152). Artmış insülin duyarlılığının bir göstergesi, insüline duyarlı dokular tarafından glukoz alımının artması olabilir. PGC-1 α 'nın, daha önce belirtildiği gibi, iskelet kasında insüline duyarlı GLUT-4 ekspresyonunu aktive ettiğini Baar ve ark. da bildirmiştir (225). Birlikte ele alındığında, sunulan bu kanıtlar, PGC-1 α 'nın insülin direncini ve Tip 2 DM'yi önlemedeki rolünü desteklemektedir.

Ancak literatürde farelerde yapılan deneylerde PGC-1 α ekspresyonunun, insan kasında gözlemlenen azalmasının aksine, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik fare modellerinin karaciğerinde arttığını Puigserver ve ark. bildirmiştir (136). Ayrıca Yoon ve ark (156) farelerde β hücresi enerji metabolizmasını ve insülin salınımını baskıladığını bildirmiştir. Artmış hepatik PGC-1 α ekspresyonunun hepatik glukoz çıkışını uyarması beklenebilir ve PGC-1 α 'nın insülin sinyali ve sekresyonu üzerinde bildirilen inhibitör etkisi ile birleştiğinde, birleşik etkiler hiperglisemik duruma, bir prodiabet etkisine katkıda bulunacaktır. PGC-1 α 'nın bu prodiyabetik etkisi, PGC-1 α eksikliği olan fare modellerinde geliştirilmiş insülin duyarlılığının gösterildiği yayınlarla desteklenmiştir (149, 150). PGC-1 α 'nın farklı dokulardaki bu görünüşte paradoksal etkileri ilgi çekicidir. Bu dokular arasındaki etkileşimlerin altını çizen mekanizmalar şu anda bilinmemektedir ve daha fazla yoğun araştırmayı hak etmektedir. Çalışmamızda MetS oluşturduğumuz ratların hiperglisemik, prodiyabetik bir profil sergilediği ve karaciğerlerinde PGC-1 α ekspresyonlarının azalması literatüre ters gibi görünmektedir. Bu durumu 2 yolla açıklayabiliriz. Bilindiği gibi normal, tok koşullar altında, PGC-1 α karaciğerde çok düşük seviyelerde eksprese edilir (138). Bununla birlikte, açlık, PGC-1 α ekspresyonunda güçlü bir artışa neden olur

ve bu da hepatik glukoneojenez ve yağ asidi oksidatif metabolizmasını uyarır (106, 141, 146) Açlık sırasında, PGC-1 α 'nın ifadesi, cAMP yolunun ve CREB transkripsiyon faktörünün uyarılması yoluyla glukagon ve katekolaminler tarafından aktive edilir. Açlık uzarsa FGF-21 bu genlerin ekspresyonunu PGC-1 α üzerinden sürdürür. Açlığın PGC-1 α indüksiyonu yapması ve PGC-1 α 'nın FGF-21 bağımsız yolla (glukagon ve katekolaminler) uyarılması modelimizdeki şartlara uymamaktadır. Ayrıca literatürde Herzig ve ark. (146) insülinin PGC-1 α 'nın ekspresyonu üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermiş PGC-1 α promotor aktivitesinin insülin tarafından inhibe edildiğini bildirmişlerdir. Bununla tutarlı olarak, hepatik PGC-1 α ekspresyon seviyelerinin, insülin eksikliği sergileyen hayvan modellerinde arttığı bildirilmiştir. Çok önemli bir çalışmada Yoon ve ark. (141) açlık halindeki farelerde ve insülin eksikliğinin olduğu üç fare modelinde (streptozotosin ile indüklenen diyabet, ob / ob genotip ve karaciğer insülin reseptörü nakavt farelerde) karaciğerde PGC-1 α ve glukoneogenik enzimlerin düzeylerine bakmışlardır. Açlık PGC-1 α ve glukoneogenik enzimleri güçlübir şekilde indüklerken yeniden beslenme tok olma hali ise düzeylerini düşürmüştür. Ayrıca insülin eksikliğini geliştirdikleri diğer modellerde PGC-1 α mRNA'sının arttığını göstermişlerdir (141). Modelimizde ise gelişen insülin artışı ve insülin direncine bağlı olarak PGC-1 α 'nın baskılandığını söyleyebiliriz. Bilindiği gibi PGC-1 α ekspresyonundaki bir azalma, insülin direncini ve bozulmuş glukoz metabolizmasını indükleyebilen azalmış bir oksidatif metabolizma ile ilişkilendirilirken, PGC-1 α ekspresyonundaki bir artış, insülin direncinde ve glukoz metabolizmasında bir iyileşme ile sonuçlanır.

Nagatoma ve ark. (226) MetS'li, HT ve tip 2 diyabetli sıçanlarda plantaris kasının histolojisini ve PGC-1 α mRNA düzeylerini inceledikleri çalışmalarında hipertansif ve diyabetik sıçanların kaslarındaki derin bölgeler, kontrol ve MetS sıçanlarına kıyasla daha düşük yüzdelerde yüksek oksidatif tip I ve IIA lifleri ve daha yüksek yüzdelerde düşük oksidatif tip IIB lifleri sergilediğini bulmuşlardır. MetS, hipertansif ve diyabetik sıçanların kaslarındaki yüzey bölgeleri, kontrol sıçanlarına kıyasla daha düşük yüzdelerde yüksek oksidatif tip IIA lifleri ve daha

yüksek yüzdelerde düşük oksidatif tip IIB lifleri sergilemiştir. Hipertansif ve diabetik grupların kaslarındaki PGC-1 α mRNA seviyesi, kontrol ve MetS gruplarından daha düşük bulunmuştur. Hipertansif ve tip 2 diyabetli sıçanların plantaris kaslarının azalmış PGC-1 α mRNA seviyesi ile ilişkili olarak daha düşük oksidatif kapasiteye sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Sookoian ve ark. (227) MetS özelliklerini barındıran ergenlerde PGC-1 α Gly482Ser genotipi taşıyan ve taşımayan ergenlerde yaptıkları bir çalışmada GlySer482 PGC-1 α homozigotlarının hipertansif grupta normotansif gruptan 2 kat daha sık olduğunu bulmuşlardır, böylece Gly482Ser PGC-1 α allelinin genç başlangıçlı hipertansiyon için bağımsız genetik risk faktörü olabileceğini ifade etmişlerdir.

Lin ve ark. (228), diyetle alınan yağ alımına yanıt olarak ratlarda karaciğerde PGC-1 β ve SREBP1c ve 1a ekspresyonunun arttığını ve hepatik lipogenez ve VLDL-K sekresyonunu aktive ederek hiperlipidemiye neden olduğunu bulmuşlardır. Sterole duyarlı element bağlayıcı protein (SREBP) ailesindeki transkripsiyon faktörleri, karaciğerdeki lipojenik genlerin anahtar düzenleyicileridir PGC-1 β , SREBP transkripsiyon faktör ailesini koaktif eder ve lipojenik gen ekspresyonunu uyarır. SREBP1c, yağlı açıl-coA sentaz ve asetil-CoA karboksilaz proteinlerinin transkripsiyonunu başlatarak lipid sentezini gerçekleştirir. Fruktöz 1P'de PGC-1 β proteinini aktive eder. Fruktöz 1P, hipertrigliseridemiye, hepatik insülin direncine ve dislipidemiye katkıda bulunan TG'ler, diasilgliseritler ve VLDL-K sentezi için karbon zincirleri sağlar. Bu çalışmada yağ asitleri bakımından zenginleştirilmiş bir diyetin uygulanması, PGC-1 α ekspresyonunu değiştirmeden hepatik PGC-1 β ekspresyonunun akut indüksiyonuyla sonuçlanmıştır (228). Tersine, karaciğerde PGC-1 α 'nın aktivasyonunun TG üretimini azaltmaktadır. Çünkü PGC-1 α PPAR γ üzerinden karaciğerde aktivasyonu ile lipolizi indüklemektedir. Egzersizin hepatik TG'leri ve dolayısıyla dolaşımdaki TG'leri düşürdüğü bilindiğinden, PGC-1 α 'nın aktivasyonu bu yanıtlarda kritik bir rol oynayabilir.

Çalışmamızda, fruktoz ile MetS oluşturulup egzersizin etkilerini araştırmak üzere vücut ağırlığı, kan basıncı, biyokimyasal profil, karaciğerde FGF-21 ve PGC-1 α mRNA ekspresyon ve protein düzeyleri incelenmiştir. Egzersizin MetS komponentlerini iyileştirici etkisi egzersiz grubunda kilo kaybı, kan basıncının düşürülmesi, insülin duyarlılığının artması ve dislipideminin düzelmesi ile anlaşılmıştır. Ayrıca egzersizin düzeltici etkisi moleküler düzeyde FGF-21 ve PGC-1 α ile araştırılmıştır. Fruktoz verilmesiyle baskılanan FGF-21 ve PGC-1 α ifadenmesinin, egzersiz yapılarak (fruktoz+egzersiz grubunda) birlikte arttığı bulunmuştur. Aynı şekilde egzersiz grubunda da baskılanmış bu proteinlerin arttığı bulunmuştur. Çalışmamızdaki egzersiz uygulamasının FGF-21 ve PGC-1 α ifadenmesini artırdığını ve MetS bileşenleri üzerinde olumlu etkilerini bu yolla gerçekleştirdiğini söyleyebiliriz. Ancak bu etkilerin tam kanıtlanması için moleküler düzeyde diğer transkripsiyonel protein, koaktivatör ve enzimlerin özellikle kas, karaciğer ve yağ dokuda ileri ve daha geniş çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız PGC-1 α 'nın karaciğer dokusunda ifadenmesinin FGF-21 ile birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Karaciğerde normalde PGC-1 α ekspresyonu düşük olsada FGF-21'in reseptörlerine bağlanması PGC-1 α üzerinden yağ asidi oksidasyonun artması ve lipid sentezinin azaltılması yönünde faydalı etkilere aracılık etmektedir. Çalışmamızda lipid profili üzerinde egzersize bağlı PGC-1 α üzerinden olumlu yanıtlar alınmıştır. Ayrıca karaciğer doku PGC-1 α ve FGF-21 düzeyleri tüm gruplarda paralel değişmiştir. Böylece FGF-21'in MetS'deki dislipidemiye bu şekilde düzeltmek için PGC-1 α 'nın indüksiyonuna ihtiyaç duyduğu söylenebilir. Bu bağlamda ilerleyen çalışmalarda karaciğerdeki PGC-1 α bağımlı FGF-21 yolağının çekirdekten başlamak üzere transkripsiyon faktörleri, koaktivatörleri, protein ürünleri ve hedef enzimlerinin araştırılması faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızda 10 hafta boyunca içme suyu ile %20 oranında yüksek fruktoz diyeti uygulanan ratlarda kilo alımı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci bulguları elde edilmiş olup, MetS modeli başarı ile gerçekleştirilmiştir. Günlük 30 dakika aerobik egzersiz uygulamasının MetS parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir. Egzersizin MetS'deki bozulmuş metabolik durumlar üzerindeki iyileştirici etkileri araştırılmıştır. MetS modelinde fruktoz uygulaması ile FGF-21 ve PGC-1 α mRNA ekspresyonlarındaki azalmanın, glukoz, lipid ve insülin metabolizmasındaki bozulmanın nedenlerinden biri olabileceği, egzersizin olumlu etki sağlayıp sağlayamayacağı incelenmiştir. Bu doğrultuda egzersiz tek başına ve de fruktoz eşliğinde uygulanmıştır.

Fruktoz uygulaması ile ratlarda obezite gelişimi Lee indeksi ile değerlendirilmiş, sistolik kan basınçları artmış ve gelişen insülin direnci HOMA-IR ile değerlendirilmiştir. Egzersiz uygulaması ile en düşük vücut ağırlıkları, kan basıncı değerleri ve en yüksek insülin duyarlılığı elde edilmiştir. Bu parametreler fruktozun meydana getirdiği MetS'li ratlara uygulanan egzersiz ile fruktoz grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Fruktoza bağlı MetS grubunda en yüksek TG, VLDL-K ve kontrol grubundan hafif düşük diğer gruplardan yüksek LDL-K ve en düşük HDL-K bulunmuş ve egzersizin etkisiyle tüm bu parametreler anlamlı olarak tersine değişmiştir. Yine egzersiz grubunda en düşük LDL-K, ve en yüksek HDL-K değerleri bulunmuştur.

Çalışmamızda fruktoz, karaciğer FGF-21 ve PGC-1 α mRNA ekspresyonlarını ve doku düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azaltmıştır. Egzersiz hem tek başına hem de fruktoz ile birlikte uygulandığında fruktoz grubuna göre karaciğer FGF-21 ve PGC-1 α mRNA ekspresyonlarını indüklemiş ve doku düzeylerini yükseltmiştir.

Çalışmamıza göre MetS’de tedavi modalitesi olarak egzersizin eklenmesi hem sendromun kaynağı insülin direncini hemde kardiyovasküler risk oluşturacak obezite ve hipertansiyonu tedavi edecektir. Ayrıca günlük düzenli egzersiz yapmanın kilo kontrolü sağladığı, kan basıncını düşürerek ve insülin duyarlılığını arttırarak KVH, obezite, DM’den korunmada etkili olacağını söyleyebiliriz. Ayrıca egzersizin MetS’de dislipidemi üzerinde olumlu etkileri olduğu gibi normal insanlarda günlük düzenli yapılan aerobik egzersizin lipit profilini olumlu yönde etkileyeceğini söyleyebiliriz. Çalışmamızda uygulanan egzersiz programı 10 hafta sürsede bu durum uzun vadede olumlu yanıtlar alınmasını sağladığı için egzersizin bir yaşam tarzı olarak benimsenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

2005 yılındaki metabolik etkilerinin keşfinden bu yana FGF-21 MetS erken tanımlanması için potansiyel bir belirteç olarak gösterilmiş, çalışmalar dolaşımdaki FGF-21 seviyeleri ile insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi dahil MetS bileşenleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar serum FGF-21’in MetS’nin tanısı ve risk sınıflandırması için potansiyel biyokimyasal bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak Serum FGF-21’in MetS’nin öngörülmesinde diğer klasik biyobelirteçlerin ve /veya risk faktörlerinin değerine bir katkısı olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte egzersize yanıt olarak ekspresyon düzeyleri artan FGF-21’in MetS’nin olumsuz metabolik süreçlerini iyileştirdiğini düşünmekteyiz. FGF-21’in glukoz, lipit ve insülin metabolizması üzerindeki olumlu etkileri tip 2 DM ve MetS tedavisi için umut verici bir hedef olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda FGF-21 tarafından düzenlenen doğal fizyolojik süreçlere odaklanan gelecekteki çalışmalar, FGF-21 sinyallemesini hedefleyen terapötiklerin geliştirilmesine ve anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

PGC-1 α mitokondriyal fonksiyonel kapasite ve hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynadığı kalp, iskelet kası ve BYD gibi oksidatif kapasitesi yüksek dokularda eksprese edilsede karaciğerde FGF-21

aracılı lipit metabolizması üzerindeki etkileri oldukça önemlidir. Karaciğerde yağ asiti oksidasyonunu arttırarak, lipogenezi azaltarak olumlu etkilerde bulunmaktadır. SYA'ları azaltması karaciğer TG içeriğini ve dolayısıyla yağlı karaciğer oluşumunu, yağ dokuya olan SYA trafiğini azaltarak insülin direnci gelişimini önleyebilir. Tüm bunlar MetS tedavisi için faydalıdır. PGC-1 α 'nın bu olumlu metabolik düzenleme etkileriyle ilgili olarak özellikle karaciğerde moleküler düzeyde daha fazla transkripsiyon faktörleri, proteinler, ikincil haberci moleküller üzerinde çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz. PGC-1 α kaslarda özellikle aerobik egzersizle indüklenmekte ve kaslarda egzersizin en iyi bilinen etkileri olan mitokondriyal biyogenezi arttırarak hem egzersiz performansını hemde oksidatif kapasiteyi arttırmaktadır. Böylece tüm vücut yağ oksidasyon oranında bir iyileşme ve reaktif oksijen metabolitlerinde azalma oluşacak ve MetS oluşumu engellenecektir. Ayrıca mitokondriyal fonksiyonu geliştirmesi insülin direnci gelişimini önleyecektir.

Yaptığımız bu çalışma göstermiştir ki egzersiz ve indüklediği FGF-21 ve PGC-1 α MetS'nin neden olduğu olumsuz metabolik yanıtların, komplikasyonların tedavisinde ümit vaadedici sonuçlar ortaya koymaktadır. Ancak metabolizmadaki etkilerinin tam olarak anlaşılması için daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekteki çalışmalarımızda PGC-1 α 'nın az çalışıldığı yağ dokusuna odaklanmakta, hem yağ hem de kas dokuda moleküler düzeyde metabolik regülasyonun anahtar genleri ve proteinleri üzerine çalışmalar planlamaktayız. Böylece bu tür araştırmalar ile patogeneizde rol alan moleküler belirteçleri hedef alan tedavi modaliteleri ile hem MetS hem de buna bağlı komplikasyonların önüne geçilebilir.



7. REFERANSLAR

1. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
2. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective. *Journal of hepatology*. 2019;70(3):531-44.
3. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz J-M, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(5):251.
4. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MAR. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *British journal of nutrition*. 2008;101(8):1178-84.
5. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Current opinion in gastroenterology*. 2008;24(2):204-9.
6. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(11):2655-67.
7. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(10):716-25.
8. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486.
9. So B, Kim H-J, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integrative medicine research*. 2014;3(4):172-9.
10. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annual review of physiology*. 2016;78:223-41.
11. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonkov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS letters*. 2008;582(27):3805-10.
12. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocrine reviews*. 2006;27(7):728-35.

13. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell metabolism*. 2005;1(6):361-70.
14. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
15. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
16. Kylin E. Studien uber das Hypertonic-HyperHyperglykamie syndrom. *Zentralblatt fur Innere Medizin*, 1923; 44: 105. 1923;27.
17. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*. 1998;15(7):539-53.
18. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36.
19. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(4):403-14.
20. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
21. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care*. 2004;27(10):2444-9.
22. Grubu MSA. METSAR sonuçları. XX Ulusal Kardiyoloji Kongresi Antalya. 2004.
23. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009;24(5):560-77.
24. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, et al. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2013;41(5):373-8.
25. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):548-53.

26. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *Lifestyle Genomics*. 2008;1(3):100-8.
27. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.
28. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Am Diabetes Assoc*; 2006.
29. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care*. 2000;23(1):57-63.
30. Taskinen M-R, Packard CJ, Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(9):1987.
31. Powell ES, Smith-Taillie LP, Popkin BM. Added sugars intake across the distribution of US children and adult consumers: 1977-2012. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016;116(10):1543-50. e1.
32. Hwang I-S, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*. 1987;10(5):512-6.
33. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;290(3):F625-F31.
34. Lim S, Taskinen MR, Borén J. Crosstalk between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic syndrome. *Obesity reviews*. 2019;20(4):599-611.
35. Mirtschink P, Jang C, Arany Z, Krek W. Fructose metabolism, cardiometabolic risk, and the epidemic of coronary artery disease. *European heart journal*. 2018;39(26):2497-505.
36. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(5):911-22.
37. Korkmaz A. Fructose; a hidden threat for chronic diseases. *TAF-Preventive Medicine Bulletin*. 2008;7(4):343.
38. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current opinion in lipidology*. 2008;19(1):16.
39. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82.

40. Sangüesa G, Shaligram S, Akther F, Roglans N, Laguna JC, Rahimian R, et al. Type of supplemented simple sugar, not merely calorie intake, determines adverse effects on metabolism and aortic function in female rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017;312(2):H289-H304.
41. Tappy L, Lê K-A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*. 2010.
42. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & metabolism*. 2005;2(1):1-14.
43. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(8):456-65.
44. Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *The lancet*. 1967;290(7515):528-31.
45. Sozen E, Ozer NK. Impact of high cholesterol and endoplasmic reticulum stress on metabolic diseases: An updated mini-review. *Redox biology*. 2017;12:456-61.
46. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2018;68(5):1063-75.
47. Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2018;69(4):927-47.
48. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2016;53(1):52-67.
49. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *Jama*. 1991;266(21):3008-11.
50. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005;45(1):28-33.
51. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *Journal of the American society of nephrology*. 2010;21(9):1543-9.
52. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *Jama*. 2008;300(8):924-32.

53. Farah V, Elased KM, Chen Y, Key MP, Cunha TS, Irigoyen MC, et al. Nocturnal hypertension in mice consuming a high fructose diet. *Autonomic Neuroscience*. 2006;130(1-2):41-50.
54. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition reviews*. 2005;63(5):133-57.
55. Crapo PA, Kolterman OG. The metabolic effects of 2-week fructose feeding in normal subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1984;39(4):525-34.
56. Lê K-A, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(6):1760-5.
57. J.Havel KLSaP. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Current Opinion in Lipidology*. 2008;19:16-24.
58. Wolfe BM, Ahuja SP. Effects of intravenously administered fructose and glucose on splanchnic secretion of plasma triglycerides in hypertriglyceridemic men. *Metabolism*. 1977;26(9):963-78.
59. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Jama*. 2004;292(8):927-34.
60. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee I-M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116(19):2110.
61. Eriksson J, Taimela S, Koivisto V. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1997;40(2):125-35.
62. Satman İ YV, Erem C, Akalın S, Bayram F, Bahçeci M, Araz M, Sönmez A, Peker Y, Küçükdonmez Ö. Obezite Tanı, Tedavi ve Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları. 2017.
63. Grubbs L. The critical role of exercise in weight control. *The Nurse Practitioner*. 1993;18(4):20-2, 5-6, 9.
64. Kim J, Yang G, Kim Y, Kim J, Ha J. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. *Experimental & molecular medicine*. 2016;48(4):e224-e.
65. Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends in pharmacological sciences*. 2009;30(5):234-9.

66. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.
67. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell metabolism*. 2005;1(1):15-25.
68. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. *Sports medicine*. 2006;36(4):327-58.
69. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology*. 2011;214(2):337-46.
70. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *Jama*. 2008;299(11):1261-3.
71. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao D, Rankinen T, et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35(10):1703-9.
72. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2008;118(4):346-54.
73. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovascular research*. 2009;81(4):723-32.
74. Xu X, Ying Z, Cai M, Xu Z, Li Y, Jiang SY, et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced metabolic and vascular dysfunction, and increases adipocyte progenitor cell population in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;300(5):R1115-R25.
75. Kapravelou G, Martínez R, Andrade AM, Nebot E, Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, et al. Aerobic interval exercise improves parameters of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and other alterations of metabolic syndrome in obese Zucker rats. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2015;40(12):1242-52.
76. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *American heart journal*. 2004;147(1):106-12.
77. Després J-P, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(15):952-8.

78. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine*. 2001;7(8):941-6.
79. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien P, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1991;261(2):E159-E67.
80. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
81. Satman I, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N. Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II. TURDEP II: On Sonuclar Kronik Hastalıklar Oturumu. 2011;13.
82. Group DPPR. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
83. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(18):1343-50.
84. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine & science in sports & exercise*. 2007;39(8):1423-34.
85. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2006;29(6):1433-8.
86. Vega GL. Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2004;33(3):525-44.
87. Turcotte LP, Richter EA, Kiens B. Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1992;262(6):E791-E9.
88. Eaton CB, Lapane KL, Garber CE, Assaf AR, Lasater TM, Carleton RA. Physical activity, physical fitness, and coronary heart disease risk factors. *Medicine and science in sports and exercise*. 1995;27(3):340-6.
89. Sady SP, Thompson PD, Cullinane EM, Kantor MA, Domagala E, Herbert PN. Prolonged exercise augments plasma triglyceride clearance. *Jama*. 1986;256(18):2552-5.

90. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.
91. Anderson EA, Hoffman R, Balon T, Sinkey C, Mark A. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87(6):2246-52.
92. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *Journal of hypertension*. 1991;9(11):983-6.
93. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
94. Kokkinos PF, Narayan P, Collier JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(22):1462-7.
95. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-13.
96. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Bmj*. 2000;321(7274):1440-4.
97. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2002;136(7):493-503.
98. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nature reviews Drug discovery*. 2009;8(3):235-53.
99. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *TRENDS in Genetics*. 2004;20(11):563-9.
100. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, et al. β Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(18):7432-7.

101. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell metabolism*. 2007;5(6):426-37.
102. Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(1):51.
103. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(6):1627-35.
104. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell metabolism*. 2007;5(6):415-25.
105. Domouzoglou EM, Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21 is a metabolic regulator that plays a role in the adaptation to ketosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(4):901S-5S.
106. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, et al. FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(26):10853-8.
107. Kharitononkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen Y-F, Clutinger CK, Tigno XT, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*. 2007;148(2):774-81.
108. Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitononkov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9.
109. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009;58(1):250-9.
110. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*. 2008;149(12):6018-27.
111. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitononkov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic β -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*. 2006;55(9):2470-8.
112. Liang Q, Zhong L, Zhang J, Wang Y, Bornstein SR, Triggle CR, et al. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. *Diabetes*. 2014;63(12):4064-75.

113. Owen BM, Ding X, Morgan DA, Coate KC, Bookout AL, Rahmouni K, et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell metabolism*. 2014;20(4):670-7.
114. Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development*. 2012;26(3):271-81.
115. Gälman C, Lundåsen T, Kharitononkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell metabolism*. 2008;8(2):169-74.
116. Dostálová I, Kaválková P, Haluzíková D, Lacinová Z, Mráz M, Papežová H, et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(9):3627-32.
117. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(3):286-97.
118. Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitononkov A, Rydén M. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes—a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS letters*. 2008;582(12):1725-30.
119. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z-G, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-53.
120. Mráz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor- 21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical endocrinology*. 2009;71(3):369-75.
121. Stein S, Stepan H, Kratzsch J, Verlohren M, Verlohren H-J, Drynda K, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism*. 2010;59(1):33-7.
122. Li H, Fang Q, Gao F, Fan J, Zhou J, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal of hepatology*. 2010;53(5):934-40.
123. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2013;18(3):333-40.

124. Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V, et al. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects. *Cell metabolism*. 2016;23(3):427-40.
125. Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, Pfeiffer AF, Möhlig M, Mai K, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes care*. 2013;36(1):145-9.
126. Cowley Jr AW, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circulation research*. 1973;32(5):564-76.
127. He J-L, Zhao M, Xia J-J, Guan J, Liu Y, Wang L-Q, et al. FGF21 ameliorates the neurocontrol of blood pressure in the high fructose-drinking rats. *Scientific reports*. 2016;6:29582.
128. Skrapari I, Tentolouris N, Katsilambros N. Baroreflex function: determinants in healthy subjects and disturbances in diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Current diabetes reviews*. 2006;2(3):329-38.
129. Bookout AL, De Groot MH, Owen BM, Lee S, Gautron L, Lawrence HL, et al. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nature medicine*. 2013;19(9):1147.
130. Iizuka K, Takeda J, Horikawa Y. Glucose induces FGF21 mRNA expression through ChREBP activation in rat hepatocytes. *FEBS letters*. 2009;583(17):2882-6.
131. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;139(2):456-63.
132. Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, Fisher FM, Herman MA, Maratos-Flier E. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Molecular metabolism*. 2015;4(1):51-7.
133. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PloS one*. 2012;7(5).
134. Kim KH, Kim SH, Min Y-K, Yang H-M, Lee J-B, Lee M-S. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PloS one*. 2013;8(5).
135. Geng L, Liao B, Jin L, Huang Z, Triggle CR, Ding H, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell reports*. 2019;26(10):2738-52. e4.
136. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine reviews*. 2003;24(1):78-90.

137. Lowell BB. An essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function: PPAR γ . *Cell*. 1999;99(3):239-42.
138. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92(6):829-39.
139. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999;98(1):115-24.
140. Michael LF, Wu Z, Cheatham RB, Puigserver P, Adelmant G, Lehman JJ, et al. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(7):3820-5.
141. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*. 2001;413(6852):131-8.
142. Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang C-Y, Wu Z, Boss O, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002;418(6899):797-801.
143. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(4):884S-90S.
144. Michael L. Wu Z, Cheatham RB, Puigserver P, Adelmant G, Lehman JJ, Kelly DP, Spiegelman BM. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1 *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:3820-5.
145. Miura S, Kai Y, Ono M, Ezaki O. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α down-regulates GLUT4 mRNA in skeletal muscles. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(33):31385-90.
146. Herzig S, Long F, Jhala US, Hedrick S, Quinn R, Bauer A, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature*. 2001;413(6852):179-83.
147. Puigserver P, Rhee J, Donovan J, Walkey CJ, Yoon JC, Oriente F, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC-1 α interaction. *Nature*. 2003;423(6939):550-5.
148. Collins QF, Xiong Y, Lupo EG, Liu H-Y, Cao W. p38 Mitogen-activated protein kinase mediates free fatty acid-induced gluconeogenesis in hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(34):24336-44.
149. Koo S-H, Satoh H, Herzig S, Lee C-H, Hedrick S, Kulkarni R, et al. PGC-1 promotes insulin resistance in liver through PPAR- α -dependent induction of TRB-3. *Nature medicine*. 2004;10(5):530-4.

150. Lin J, Wu P-H, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang C-y, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. *Cell*. 2004;119(1):121-35.
151. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(10):2944-50.
152. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300(5622):1140-2.
153. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*. 2005;307(5708):384-7.
154. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson K-F, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature genetics*. 2003;34(3):267-73.
155. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):664-71.
156. Yoon JC, Xu G, Deeney JT, Yang S-N, Rhee J, Puigserver P, et al. Suppression of β cell energy metabolism and insulin release by PGC-1 α . *Developmental cell*. 2003;5(1):73-83.
157. Fuentes E, Guzmán-Jofre L, Moore-Carrasco R, Palomo I. Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome. *Molecular medicine reports*. 2013;8(6):1611-6.
158. Halabi CM, Beyer AM, de Lange WJ, Keen HL, Baumbach GL, Faraci FM, et al. Interference with PPAR γ function in smooth muscle causes vascular dysfunction and hypertension. *Cell metabolism*. 2008;7(3):215-26.
159. Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(48):20405-10.
160. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2006;16(S1):3-63.
161. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-9.
162. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.

163. Sebai M, Lu S, Xiang L, Hester RL. Improved functional vasodilation in obese Zucker rats following exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(3):H1090-H6.
164. Krege JH, Hodgin JB, Hagaman JR, Smithies O. A noninvasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension*. 1995;25(5):1111-5.
165. Bernardis L, Patterson B. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology*. 1968;40(4):527-8.
166. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of biological chemistry*. 1951;193:265-75.
167. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
168. Engstrom-Melnik J, Rodriguez PL, Peraud O, Hein RC. Clinical applications of quantitative real-time PCR in virology. *Methods in Microbiology*. 42: Elsevier; 2015. p. 161-97.
169. Zhang Y, Liu C, Zhu L, Jiang X, Chen X, Qi X, et al. PGC-1 α inhibits oleic acid induced proliferation and migration of rat vascular smooth muscle cells. *PloS one*. 2007;2(11):e1137.
170. Pineda C, Rios R, Raya AI, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E, Lopez I. Hypocaloric diet prevents the decrease in FGF21 elicited by high phosphorus intake. *Nutrients*. 2018;10(10):1496.
171. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic acids research*. 2001;29(9):e45-e.
172. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *Journal of nutrition and metabolism*. 2013;2013.
173. Toop CR, Gentili S. Fructose beverage consumption induces a metabolic syndrome phenotype in the rat: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2016;8(9):577.
174. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American journal of physiology-renal physiology*. 2007;292(1):F423-F9.
175. Roglans N, Vilà L, Farré M, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, et al. Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. *Hepatology*. 2007;45(3):778-88.

176. Rizkalla SW. Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & metabolism*. 2010;7(1):82.
177. Coll-Risco I, Aparicio VA, Nebot E, Camiletti-Moirón D, Martínez R, Kapravelou G, et al. Effects of interval aerobic training combined with strength exercise on body composition, glycaemic and lipid profile and aerobic capacity of obese rats. *Journal of Sports Sciences*. 2016;34(15):1452-60.
178. Botezelli JD, Mora RF, Dalia RA, Moura LP, Cambri LT, Ghezzi AC, et al. Exercise counteracts fatty liver disease in rats fed on fructose-rich diet. *Lipids in health and disease*. 2010;9(1):1-9.
179. Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski M, Machado UF, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics*. 2013;68(7):1010-7.
180. Yan ZC, Liu DY, Zhang LL, Shen CY, Ma QL, Cao TB, et al. Exercise reduces adipose tissue via cannabinoid receptor type 1 which is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- δ . *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;354(2):427-33.
181. Resende NM, Felix HR, Sore MR, MM NETO A, Campos KE, Volpato GT. The effects of coconut oil supplementation on the body composition and lipid profile of rats submitted to physical exercise. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2016;88(2):933-40.
182. Schoenfeld BJ, Aragon AA, Wilborn CD, Krieger JW, Sonmez GT. Body composition changes associated with fasted versus non-fasted aerobic exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014;11(1):1-7.
183. CAMPAIGNE B, FONTAINE R, PARK M-S, RYMASZEWSKI Z. Reverse cholesterol transport with acute exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1993;25(12):1346-51.
184. Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *Journal of pineal research*. 2012;52(4):403-13.
185. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010;97(1):101-6.
186. Bo S, Ciccone G, Guidi S, Gambino R, Durazzo M, Gentile L, et al. Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *European journal of endocrinology*. 2008;159(6):685.
187. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(18):1173-9.

188. Lampman RM, Schteingart DE. Effects of exercise training on glucose control, lipid metabolism, and insulin sensitivity in hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Medicine and science in sports and exercise*. 1991;23(6):703-12.
189. Haskell WL. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exercise and sport sciences reviews*. 1984;12:205-44.
190. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Current sports medicine reports*. 2014;13(4):253-9.
191. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001;33(6):S502-S15.
192. Nikkilä EA, Taskinen M-R, Rehunen S, Härkönen M. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: relation to serum lipoproteins. *Metabolism*. 1978;27(11):1661-71.
193. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VMC, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics*. 2012;67(7):815-20.
194. Collins H, Rodenbaugh D, DiCarlo S. Daily exercise attenuates the development of arterial blood pressure related cardiovascular risk factors in hypertensive rats. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2000;22(2):193-202.
195. Kuller LH, Hulley SB, Cohen JD, Neaton J. Unexpected effects of treating hypertension in men with electrocardiographic abnormalities: a critical analysis. *Circulation*. 1986;73(1):114-23.
196. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(2):151-60.
197. TIPTON CM. 13 Exercise, Training and Hypertension: An Update. *Exercise and sport sciences reviews*. 1991;19(1):447-506.
198. Thorburn AW, Storlien LH, Jenkins AB, Khouri S, Kraegen E. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49(6):1155-63.
199. Lund S, Holman G, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(13):5817-21.

200. Hao L, Huang K-H, Ito K, Sae-Tan S, Lambert JD, Ross AC. Fibroblast growth factor 21 (Fgf21) gene expression is elevated in the liver of mice fed a high-carbohydrate liquid diet and attenuated by a lipid emulsion but is not upregulated in the liver of mice fed a high-fat obesogenic diet. *The Journal of Nutrition*. 2016;146(2):184-90.
201. von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claflin KE, et al. FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell metabolism*. 2016;23(2):335-43.
202. Lundsgaard A-M, Fritzen AM, Sjøberg KA, Myrmel LS, Madsen L, Wojtaszewski JF, et al. Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates. *Molecular metabolism*. 2017;6(1):22-9.
203. Choi JR, Kim J-Y, Park IH, Huh JH, Kim KW, Cha S-K, et al. Serum fibroblast growth factor 21 and new-onset metabolic syndrome: KoGES-ARIRANG Study. *Yonsei medical journal*. 2018;59(2):287-93.
204. Kim KH, Kim SH, Min Y-K, Yang H-M, Lee J-B, Lee M-S. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PloS one*. 2013;8(5):e63517.
205. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Higuchi M. Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;101(1):191-8.
206. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effects of a three- month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin- A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):464-9.
207. Fletcher JA, Meers GM, Laughlin MH, Ibdah JA, Thyfault JP, Rector RS. Modulating fibroblast growth factor 21 in hyperphagic OLETF rats with daily exercise and caloric restriction. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012;37(6):1054-62.
208. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiological reports*. 2016;4(12):e12828.
209. Lin Z, Wu Z, Yin X, Liu Y, Yan X, Lin S, et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PloS one*. 2010;5(12):e15534.
210. Semba RD, Crasto C, Strait J, Sun K, Schaumberg DA, Ferrucci L. Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community-dwelling adults. *Journal of human hypertension*. 2013;27(6):397-9.
211. Rodgers JT, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(31):12861-6.

212. Croce MA, Eagon JC, LaRiviere LL, Korenblat KM, Klein S, Finck BN. Hepatic lipin 1 β expression is diminished in insulin-resistant obese subjects and is reactivated by marked weight loss. *Diabetes*. 2007;56(9):2395-9.
213. Aharoni-Simon M, Hann-Obercyger M, Pen S, Madar Z, Tirosh O. Fatty liver is associated with impaired activity of PPAR γ -coactivator 1 α (PGC1 α) and mitochondrial biogenesis in mice. *Laboratory Investigation*. 2011;91(7):1018-28.
214. Holmström MH, Iglesias-Gutierrez E, Zierath JR, Garcia-Roves PM. Tissue-specific control of mitochondrial respiration in obesity-related insulin resistance and diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;302(6):E731-E9.
215. Gonçalves NG, Cavaletti SH, Pasqualucci CA, Martins MA, Lin CJ. Fructose ingestion impairs expression of genes involved in skeletal muscle's adaptive response to aerobic exercise. *Genes & nutrition*. 2017;12(1):1-12.
216. Hoene M, Lehmann R, Hennige AM, Pohl AK, Häring HU, Schleicher ED, et al. Acute regulation of metabolic genes and insulin receptor substrates in the liver of mice by one single bout of treadmill exercise. *The Journal of physiology*. 2009;587(1):241-52.
217. Laye MJ, Rector RS, Borengasser SJ, Naples SP, Uptergrove GM, Ibdah JA, et al. Cessation of daily wheel running differentially alters fat oxidation capacity in liver, muscle, and adipose tissue. *Journal of applied physiology*. 2009;106(1):161-8.
218. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. *PloS one*. 2015;10(3):e0121367.
219. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC- 1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014;281(3):739-49.
220. Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Kouzaki M, Gu N, Takeda I, et al. The effects of running exercise on oxidative capacity and PGC-1 α mRNA levels in the soleus muscle of rats with metabolic syndrome. *The Journal of Physiological Sciences*. 2012;62(2):105-14.
221. Haase TN, Ringholm S, Leick L, Biensø RS, Kiilerich K, Johansen S, et al. Role of PGC-1 α in exercise and fasting-induced adaptations in mouse liver. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;301(5):R1501-R9.
222. Rhee J, Inoue Y, Yoon JC, Puigserver P, Fan M, Gonzalez FJ, et al. Regulation of hepatic fasting response by PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4 α in gluconeogenesis. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2003;100(7):4012-7.

223. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(14):8466-71.
224. Hara K, Tobe K, Okada T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, et al. A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(5):740-3.
225. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *The FASEB journal*. 2002;16(14):1879-86.
226. Nagatomo F, Fujino H, Kondo H, Gu N, Takeda I, Ishioka N, et al. PGC-1 α mRNA level and oxidative capacity of the plantaris muscle in rats with metabolic syndrome, hypertension, and type 2 diabetes. *Acta histochemica et cytochemica*. 2011;44(2):73-80.
227. Sookoian S, Garcia S, Porto P, Dieuzeide G, Gonzalez C, Pirola C. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its coactivator-1 alpha may be associated with features of the metabolic syndrome in adolescents. *Journal of molecular endocrinology*. 2005;35(2):373-80.
228. Lin J, Yang R, Tarr PT, Wu P-H, Handschin C, Li S, et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell*. 2005;120(2):261-73.

8.ÖZET

AEROBİK EGZERSİZİN KARACİĞER FGF-21 VE PGC-1 α LFA EKSPRESYONU YOLUYLA FRUKTOZA BAĞLI METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİNE ETKİSİ

Gelişmiş toplumlarda MetS aşırı fruktoz tüketimi ile ilişkilendirilmektedir. Günümüzde egzersiz MetS, diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklara bir tedavi protokolü olarak değerlendirilmektedir. FGF-21 egzersizle indüklenir ve hayvan modellerinde glukoz homeostazı, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde çok sayıda yararlı etkiye sahiptir. Ayrıca MetS ve diyabet patofizyolojisini etkileyen bir biyobelirteç olabilir. Bazı çalışmalar, FGF21 uygulamasının farelerde ve insanlarda diyet kaynaklı obeziteyi ve insülin direncini önlediğini göstermiştir. Egzersize bağlı indüklenen bir diğer molekül PGC-1 α , kasta glukoz alımını sağlayarak ve egzersizin en bilinen etkisi olan oksidatif kapasiteyi artırarak MetS gelişimini engeller. Çalışmamızın amacı, egzersizin fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda karaciğer FGF-21 ve PGC-1 α düzeylerine etkilerini ve dolayısıyla bu moleküllerin MetS bileşenleri üzerindeki koruyucu ve terapötik rolünü araştırmaktır.

Bu çalışmada, yüksek fruktoz diyeti Wistar erkek sıçanlara %20 oranında içme suyu içinde uygulanmış ve treadmill egzersiz 10 hafta boyunca verilmiştir. Kan basınçları ve vücut ağırlıkları tüm gruplarda ölçülmüştür. Deneyin sonunda, kan ve karaciğer dokusu örnekleri alınmıştır. Elde edilen serumlarda, insülin, glukoz ve lipid parametreleri ölçülmüştür. Karaciğer dokusu PGC-1 α ve FGF-21 düzeyleri ile mRNA ekspresyonları ölçülmüştür. Fruktoz uygulaması, sistolik kan basıncı, vücut ağırlığı, serum insülin, TG, VLDL-K ve glukoz seviyelerinde artışlara neden olmuş ve MetS modeli başarılı bir şekilde oluşturulmuştur.

Çalışmamızda, MetS'ye neden olan yüksek fruktozlu diyetin yanı sıra egzersiz uygulamasının serum parametrelerine olumlu katkı sağladığı, FGF-21 ve PGC-1 α düzeylerini arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre egzersiz ve indüklediği FGF-21 ve PGC-1 α , MetS'nin oluşturduğu olumsuz metabolik bozuklukların ve komplikasyonların tedavisinde ümit vadeci sonuçlar ortaya koymaktadır. Ayrıca daha detaylı deneysel çalışmalarla FGF-21 kullanımına dayalı tedavi yaklaşımlarının klinik kullanımı önerilebilir.

Anahtar Kelimeler; MetS, Egzersiz, FGF-21

9. ABSTRACT

EFFECT OF AEROBIC EXERCISE ON FRUCTOSE INDUCED METABOLIC SYNDROME COMPONENTS THROUGH LIVER FGF-21 AND PGC-1 α EXPRESSION

MetS may be due to the increased fructose intake in industrialized populations. Nowadays, exercise is evaluated as a treatment protocol for metabolic diseases such as MetS, diabetes and obesity. Exercise-induced FGF21 has multiple beneficial effects on glucose homeostasis, lipid metabolism and insulin sensitivity in animal models. In addition, FGF-21 may be a biomarker affecting the pathophysiology of MetS. Some studies have shown that FGF21 prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice and humans. Another exercise-induced molecule PGC-1 α prevents the development of MetS by providing glucose uptake in muscle and increasing oxidative capacity, which are the best known effect of exercise.

The aim of our study is to investigate the effects of exercise on liver FGF-21-PGC-1 α levels and expression in rats fed-fructose diet, and thus the protective and therapeutic role of these molecules on MetS. In this study, high fructose was given in 20 % water to Sprague-Dawley rats and treadmill-exercise was applied for 10 weeks. Blood pressures and weights of all groups were measured. In this study, blood and liver samples were taken. Serum insulin, glucose and lipid levels and liver levels of PGC-1 α -FGF-21 and gene-expression were determined. Fructose caused statistically significant increases in systolic-blood pressures, weight, insulin, TG, VLDL-K, glucose levels, compared to control and MetS was successfully demonstrated. In our study, it was observed that exercise added to a high fructose diet, which causes MetS, contributed positively to serum parameters and increased FGF-21-PGC-1 levels. According to this study, FGF-21-PGC-1 α induced by exercise show promising results in the treatment of adverse metabolic disorders and complications caused by MetS. In addition, the clinical use of FGF-21 treatment can be suggested with more detailed experimental studies.

Keywords; MetS, Exercise, FGF-21

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Belkıs

Soyadı: NARLI

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana 14.11.1980

Eğitimi:

2014-2020: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

2000-2006: Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Ödüller;

1. En İyi Bildiri Üçüncülük Ödülü; Klinik Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Parametrelerin Referans Değişim Değerleri; Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, Uluslararası Katılımlı Kongre & Lab Expo 2018; P-21; Yılmaz NS, Şen B, Arslan B, Narlı B, Afandiyeva N, Gülbahar Ö, Yılmaz Demirtaş C, Elbeg Ş

Katıldığı Bilimsel Toplantılar ve Kurslar:

1. Gazi Tıp Biyokimya Günleri, Obeziteye Multidisipliner Yaklaşım, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sertifika, 23-24.10.2017, ANKARA
2. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi(GÜDAM), 14-22.11.2017, ANKARA

3. Türk Klinik Biyokimya Derneği Klinik Laboratuvarlarda Kalite Yönetimi, TKBD Okulu 2-4 Mart, ANKARA
4. Türk Biyokimya Derneği, Preanalitik Sempozyumu, 28-29 Nisan 2018, KAYSERİ
5. 5th EFLM-UEMS European Joint Congress in Laboratory Medicine October 10-13, 2018, ANTALYA
6. Laboratuvarcılar İçin Araştırma Teknikleri ve Uygulamalı İstatistik Kursu, 1-2 Şubat 2019, ANKARA
7. Türk Klinik Biyokimya Derneği Laboratuvarlarda Klinik Yetkinlik-1, TKBD Okulu, 8-10 Şubat 2019, İSTANBUL
8. Hacettepe Üniversitesi 3. Lipit Araştırmaları Çalıştayı, 17 Mayıs 2019, ANKARA
9. Türk Klinik Biyokimya Derneği Serum Protein Elektroforezine İFE Uygulamalı Kursu 11-12 Ocak 2020, ANKARA

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. Narlı, B., Gulbahar, O., Sen, B., Arslan, B., Demircan, A., Çakmak, O., ... & Demirtaş, C. (2018). Comparison Of Troponin I And Hs-Troponin I Levels In Serum And Plasma Examples. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(11).
2. Arslan Burak, Yılmaz Niyazi Samet, Afandiyeva Nigar, Narlı Belkıs, Elbeg Şehri, Yılmaz-Demirtaş Canan, Gulbahar Özlem (2018). How Should We Assess The Glycemic Status In People With Hemolytic Anemia. 5th Eflm-Uems European Joint Congress in Laboratory Medicine (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4662001)
3. Özer D. Kocaman K. Narlı B. Demirtaş-Yılmaz C. The Effect Of Quercetin On Oxidative Stress Parameters In The Fructose Induced Experimental Metabolic Syndrome Model (Poster Sunum). The 44th FEBS Congress: "From Molecules to Living Systems", Krakow-Polonya, 6-11.07.2019 (Uluslararası)

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. Yılmaz-Demirtaş Canan, Arslan Burak, Narlı Belkıs,Şen Bayram,Elbeg Şehri,Gülbahar Özlem (2017). Contribution Of Automatisation For Leanlaboratories. Uluslar Arası Biyokimya Kakongresi 2017 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4003251)
2. Narlı B, Kocaman K, Demirtaş-Yılmaz Serum separatör tüplerin tiroid fonksiyon testlerinin stabilitesine etkisi (Poster sunumu) TBD-BD Preanalitik Evre Sempozyumu, Kayseri, Nisan 28-29, 2018 (Ulusal).
3. Kocaman K., Narlı B., Demirtaş-Yılmaz C. *İn Vitro Oluşturulan Hemolizin Serum Nitrik Oksit Düzeyleri Üzerine Etkisi* (Poster Sunum). TBD-BD Preanalitik Evre Sempozyumu, Kayseri, Nisan 28-29, 2018 (Ulusal).
4. Yılmaz Niyazi Samet,Şen Bayram,Arslan Burak,Narlı Belkıs,Afandiyeva Nigar,Gülbahar Özlem,Yılmaz-Demirtaş Canan,Elbeg Şehri (2018). Klinik Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Parametrelerin Referans Değişim Değerleri. Kbud Uluslararası Katılımlı Kongre Lab Expo 2018 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4662019)